

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年5月25日 (25.05.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/36376 A1

- (51) 国際特許分類: C07C 233/47, 233/63, 233/81, 275/42, 311/08, 311/21, 335/22, C07D 295/18, 207/12, 211/62, 207/14, 207/16, 211/42, 211/46, 207/08, 487/08, 207/09, 265/30, 309/08, 211/22, 223/06, 207/20, 491/08, 495/08, 217/06, 471/08, 405/06, 239/38, 285/06, 239/42, A61K 31/198, 31/40, 31/495, 31/5375, 31/54, 31/445, 31/55, 31/407, 31/4025, 31/0015, 31/472, 31/4375, 31/351, 31/403, A61P 43/00, 29/00, 19/02, 1/04, 11/06, 17/06, 37/08, 3/10, 9/00, 9/10, 35/00, 35/04, 37/06
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/08152
- (22) 国際出願日: 2000年11月20日 (20.11.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願平11/328468  
1999年11月18日 (18.11.1999) JP  
特願平2000-197139  
2000年6月29日 (29.06.2000) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 田中泰弘 (TANAKA, Yasuhiro) [JP/JP]; 吉村敏彦 (YOSHIMURA, Toshihiko) [JP/JP]; 井澤裕之 (IZAWA,
- Hiroyuki) [JP/JP]. 江島智子 (EJIMA, Chieko) [JP/JP]; 小島光彦 (KOJIMA, Mitsuhiro) [JP/JP]; 佐竹裕子 (SATAKE, Yuko) [JP/JP]; 中西英二 (NAKANISHI, Eiji) [JP/JP]; 鈴木伸育 (SUZUKI, Nobuyasu) [JP/JP]; 牧野眞吾 (MAKINO, Shingo) [JP/JP]; 鈴木 学 (SUZUKI, Manabu) [JP/JP]; 村田正弘 (MURATA, Masahiro) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 医薬研究所内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 中村 稔, 外 (NAKAMURA, Minoru et al.); 〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

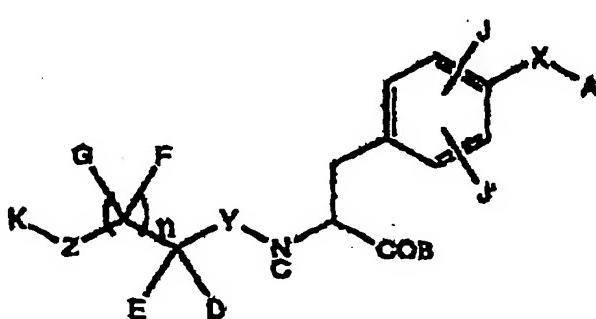
添付公開書類:

- 國際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

[統葉有]

(54) Title: NOVEL PHENYLALANINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 新規フェニルアラニン誘導体



(57) Abstract: Phenylalanine derivatives represented by general formula (1) or pharmaceutically acceptable salts thereof: wherein x represents an interatomic bond, -O-, etc.; Y and Z represent each -C(=O)-, etc.; A represents a specific substituted phenyl group, a specific nitrogen-containing heterocycle, etc.; C represents hydrogen, alkyl, etc.; D and E represent each alkyl or D and E may be bonded to each other to form a ring, etc.; F and G represent each hydrogen or alkyl, or F and G may be bonded to each other to form a ring, etc.; n is from 0 to 2; K represents OR<sub>7</sub>, NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, R<sub>7</sub>, etc.; and J and J' represent each hydrogen, halogeno, etc. These derivatives and analogs thereof show an  $\alpha$  4 integrin inhibitory activity and are usable as remedies for various diseases relating to  $\alpha$  4 integrin.

WO 01/36376 A1

bonded to each other to form a ring, etc.; n is from 0 to 2; K represents OR<sub>7</sub>, NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, R<sub>7</sub>, etc.; and J and J' represent each hydrogen, halogeno, etc. These derivatives and analogs thereof show an  $\alpha$  4 integrin inhibitory activity and are usable as remedies for various diseases relating to  $\alpha$  4 integrin.

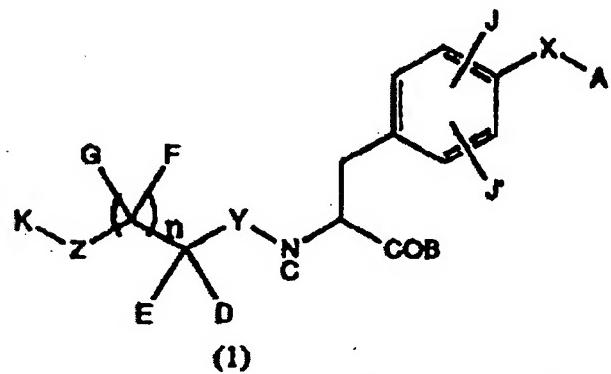
[統葉有]



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

下記一般式(1)で示されるフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。



[式中、Xは、原子間結合、-O-等、YおよびZは-C(=O)-等、Aは特定の置換フェニル基、特定の含窒素複素環等、Cは水素原子、アルキル基等、D及びEはアルキル基、両者が結合した環等、F及びGは水素原子、アルキル基、両者が結合した環等、nは0～2、KはOR7、NR7R8、R7等、J及びJ'は水素原子、ハロゲン原子等を示す。]

上記誘導体およびその類縁体は、 $\alpha$ -4インテグリン阻害活性を示し、これを $\alpha$ -4インテグリンに関する各種疾病の治療薬として用いる。

## 明細書

## 新規フェニルアラニン誘導体

## 発明の背景

本発明は新規なフェニルアラニン誘導体及び医薬品としてのフェニルアラニン誘導体の使用に関するものである。 $\alpha$  4 インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移、移植拒絶などの時に、 $\alpha$  4 インテグリンの関与が示されており、本発明の化合物はその $\alpha$  4 インテグリンに対する阻害作用を示し、これにより上記疾患の治療薬または予防薬として有用な化合物に関する。

炎症反応において、組織が微生物の進入を受けたり損傷を受けた場合、微生物の排除や損傷組織の修復に白血球が重要な役割を果たすことは広く一般に認識されている。また、この際通常血液中を循環している白血球が血管壁を通り抜け、障害を受けた組織中へ新規に補充される必要があることも広く一般に認識されている。白血球の血管内から組織中への浸潤は、白血球上に発現される一群のヘテロ二量体タンパク質であるインテグリン分子により担われることが明らかにされている。インテグリン分子はその使用する $\beta$ 鎖により少なくも8つのサブファミリー ( $\beta$  1～ $\beta$  8 サブファミリー) に分類されるが、その代表的なものとしては、主にコラーゲン、フィプロネクチン等の細胞外マトリックスへの細胞成分の接着に作用する $\beta$  1、 $\beta$  3 サブファミリー、免疫系の細胞—細胞間接着に作用する $\beta$  2 サブファミリー、そして主に粘膜系組織への白血球の浸潤に関与する $\beta$  7 サブファミリーが知られている(Shimizu et al. Adv. Immunol. 72:325-380, 1999)。前述の $\alpha$  4 インテグリンとしては、この内 $\beta$  1 サブファミリーに属し $\alpha$  4 $\beta$  1

鎖よりなるVLA-4(very late antigen-4)分子及び $\beta$ 7サブファミリーに属し $\alpha$ 4 $\beta$ 7鎖よりなるLPAM-1(lymphocyte Peyer's patch HEV adhesion molecule-1)分子の2種類が知られている。血中に循環している白血球の多くは通常、血管内皮細胞に対しての接着親和性は低く血管外へは移動出来ない。しかしながら、T細胞、B細胞を中心とするリンパ球は生理的条件下において血流中より血管壁を通過しリンパ組織へ移動後、リンパ管を経て再び血流中に戻る、いわゆるリンパ球ホーミングと言われる現象により血管外への移動を行う。LPAM-1分子は、バイエル板等の腸管リンパ組織へのリンパ球ホーミングに関与することが知られている(Butcher et al. Adv. Immunol. 72:209-253, 1999)。一方、炎症時には、炎症組織より放出されるサイトカイン、ケモカインにより血管内皮細胞が活性化され、白血球の血管内皮細胞への接着に関与する一群の細胞表面抗原（接着分子）の発現が惹起され、これらの接着分子を介し多くの白血球が血管外へ浸潤し、炎症組織へ到達する。

これら、白血球の接着に関与する血管内皮細胞上の細胞表面抗原としては、主に好中球の接着に関与する接着分子E-セレクチン、主にリンパ球の接着に関与するICAM-1、VCAM-1、主にバイエル板等の腸管リンパ組織でのリンパ球の接着に関与するMAdCAM-1などが知られている(Shimizu et al. Adv. Immunol. 72:325-380, 1999)。これら接着分子の内、VCAM-1は、VLA-4及びLPAM-1の両者共通のリガンドとして、またMAdCAM-1は、LPAM-1のリガンドとして作用することが報告されている。VLA-4,LPAM-1共通のリガンドとして、細胞外マトリックスの一種であるフィブロネクチンも同様に知られている(Shimizu et al. Adv. Immunol. 72:325-380, 1999)。VLA-4の属する $\beta$ 1インテグリンサブファミリーは、リガンドとしてフィブロネクチン、コラーゲン、ラミニン等の細胞外マトリックスを用いる少なくも6つのインテグリン(VLA-1～VLA-6)より成る。VLA-5,  $\beta$ 3サブファミリー、 $\beta$ 5サブファミリーなど細胞外マトリックスをリガンドとするインテグリンの多く

が、フィブロネクチン、ヒトロネクチン、テネイシンやオステオポンチン中に存在するアルギニンーグリシンーアスパラギン酸(RGD)配列を認識するのに対し、VLA-4とフィブロネクチンとの結合ではこのRGD配列は関与せず、ロイシンーアスパラギン酸ーバリン(LDV)をコア配列とするCS1ペプチド部分が関与する(Pulido et al. J. Biol. Chem. 266:10241-10245, 1991.)。Clementsらは、VCAM-1及びMAdCAM-1のアミノ酸配列中に、LDVと類似の配列を見いだした。VCAM-1 及びMAdCAM-1分子のこのCS-1類似配列の一部を改変した変異体がVLA-4及びLPAM-1と結合出来ないことが明らかにされ(Clements et al. J. Cell Sci. 107:2127-2135, 1994, Vonderheide et al. J. Cell Biol. 125:215-222, 1994, Renz et al. J. Cell Biol. 125:1395-1406, 1994, Kilger et al. Int. Immunol. 9:219-226, 1997.)、本CS-1類似配列がVLA-4/ LPAM-1とVCAM-1/ MAdCAM-1との結合に重要であることが判明した。

また、CS-1類似構造を持つ同一のcyclic peptideがVLA-4及びLPAM-1とVCAM-1, MAdCAM-1及びCS-1 ペプチドとの結合を阻害することが報告されている (Vanderslice et al. J. Immunol. 158:1710-1718, 1997)。以上の事実は、適切な $\alpha$ 4インテグリン阻害剤（本文中での $\alpha$ 4インテグリン阻害剤とは、 $\alpha$ 4 $\beta$ 1及び/もしくは $\alpha$ 4 $\beta$ 7インテグリンを阻害する物質を意味する）を用いることにより $\alpha$ 4インテグリンとVCAM-1, MAdCAM-1, フィブロネクチンとの全ての相互作用を遮断可能であることを示す。

血管内皮細胞におけるVCAM-1の発現が、LPSやTNF- $\alpha$ 、IL-1等の起炎症性物質により誘導されること、そして炎症時には白血球の血流から炎症組織への浸潤がこのVLA-4/VCAM-1接着機構を用い行われることも知られている(Elices, Cell 60:577-584, 1990, Osborn et al. Cell 59:1203-1211, 1989, Issekutz et al. J. Ex. Med. 183:2175-2184, 1996.)。VLA-4は、活性化リンパ球、単球、エオジン好性白血球、マスト細胞、好中球細胞表面上に発現されるので、VLA-4/VCAM-1の接

着機構はこれら細胞の炎症組織への浸潤に重要な役割を果たす。また、VLA-4は、黑色腫細胞をはじめ多くの肉腫細胞上に発現することも報告されており、VLA-4/VCAM-1の接着機構がこれら腫瘍の転移に関与することも明らかにされている。種々の病理学的過程にこのVLA-4/VCAM-1の接着機構が関与することは、種々の病理組織におけるVCAM-1の発現を検討することにより明らかにされている。即ち、活性化された血管内皮細胞に加え、VCAM-1はリウマチ様滑膜(van Dinther-Janssen, J. Immunol. 147:4207-4210, 1991, Morales-Ducret et al. J. Immunol. 149:1424-1431, 1992.)、喘息(ten Hacken et al. Clin. Exp. Allergy 12:1518-1525, 1998.)及びアレルギー疾患における肺及び気道上皮(Randolph et al. J. Clin. Invest. 104:1021-1029, 1999)、全身性エリテマトデス (Takeuchi et al. J. Clin. Invest. 92:3008-3016, 1993.), シェーグレン症候群(Edwards et al. Ann. Rheum. Dis. 52:806-811, 1993.)、多発性硬化症(Steffen et al. Am. J. Pathol. 145:189-201, 1994.)、乾せん(Groves et al. J. Am. Acad. Dermatol. 29:67-72, 1993.)等の自己免疫疾患での炎症組織、動脈硬化斑(O'Brien et al. J. Clin. Invest. 92:945-951, 1993.)、クローン病及び潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患での腸組織(Koizumi et al. Gastroenterol. 103:840-847, 1992 and Nakamura et al. Lab. Invest. 69: 77-85, 1993.)、糖尿病における膵島炎組織(Martin et al. J. Autoimmun. 9:637-643, 1996)、心臓及び腎臓移植拒絶中の移植片(Hershkowitz et al. Am. J. Pathol. 145:1082-1094, 1994 and Hill et al. Kidney Int. 47:1383-1391, 1995.)などで発現の増強が見られることが報告されており、これら種々の病態においてもVLA-4/VCAM-1の接着機構が関与する。

事実、これら炎症性疾患における動物モデルにおいて、VLA-4もしくは、VCAM-1の抗体の生体内投与が病態の改善に有効であったことが多数報告されている。具体的には、Yednockら及びBaronらは、多発性硬化症モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルにおいて、 $\alpha$ 4インテグリンに対する抗体の生体内投与が発

症率の抑制もしくは脳脊髄炎の抑制に効果を示すことを報告している(Yednock et al. Nature 356:63-66,1992, Baron et al. J. Exp. Med. 177:57-68,1993.)。Zeiderらは、リウマチモデルであるマウスコラーゲン関節炎において $\alpha$ 4インテグリンに対する抗体の生体内投与が発症率を抑制することを報告している(Zeidler et al. Autoimmunity 21:245252,1995.)。また、喘息モデルにおける $\alpha$ 4インテグリン抗体の治療効果は、Abrahamら及びSagaraらにより(Abraham et al. J.Clin.Invest. 93:776-787,1994 and Sagara et al. Int. Arch. Allergy Immunol. 112:287-294,1997.)、炎症性腸疾患モデルにおける $\alpha$ 4インテグリン抗体の効果は、Podolskyら(Podolsky et al. J. Clin. Invest. 92:372-380,1993.)により、インシュリン依存型糖尿病モデルにおける $\alpha$ 4インテグリン抗体及びVCAM抗体の効果は、Baronらにより(Baron et al. J. Clin. Invest. 93:1700-1708,1994.)報告されている。また、動脈硬化での血管形成術後の再狭窄を $\alpha$ 4インテグリン抗体の投与が抑制可能なことも、バブーンモデルを用い明らかにされている(Lumsden et al. J. Vasc. Surg. 26:87-93,1997.)。同様に、 $\alpha$ 4インテグリンもしくはVCAM抗体が、移植片拒絶の抑制及び癌転移の抑制に有効であることも報告されている(Isobe et al. J. Immunol. 153:5810-5818,1994 and Okahara et al. Cancer Res. 54:3233-3236,1994.)。

LPAM-1のリガンドであるMAdCAM-1は、VCAM-1とは異なり腸管粘膜、腸間膜リンパ節、バイエル板、脾臓中の高内皮細静脈(High endothelial venule; HEV)上に恒常的に発現し、粘膜系リンパ球のホーミングに関与することは前述した。LPAM-1/MAdCAM-1接着機構が、リンパ球ホーミングにおける生理的役割に加え、幾つかの病理的過程にも関与することも知られている。Briskinらは、クローン病及び潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患の腸管炎症局所でのMAdCAM-1の発現増強を報告している(Briskin et al. Am. J. Pathol. 151:97-110,1997.)。また、Hanninenらはインシュリン依存性糖尿病モデルであるNODマウスの胰島炎組織中で、発現

誘導が観察されることを報告している(Hanninen et al. J. Immunol. 160:6018-6025, 1998.)。これら病態において、LPAM-1/MAdCAM-1接着機構が病態の進展に関与することは、抗MAdCAM抗体もしくは、抗 $\beta$ 7インテグリン抗体の生体内投与により、炎症性腸疾患のマウスモデル(Picarella et al. J. Immunol. 158:2099-2106, 1997.)や前述のNODマウスモデルにおいて病態の改善が認められる(Hanninen et al. J. Immunol. 160:6018-6025, 1998 and Yang et al. Diabetes 46:1542-1547, 1997.)ことにより明白である。

以上の事実は、適当なアンタゴニストによるVLA-4/VCAM-1, LPAM-1/VCAM-1, LPAM-1/MAdCAM-1接着機構の遮断は、前述の慢性炎症性疾患の治療に関し有効である可能性を提供する。前述のVLA-4アンタゴニストとしての抗VLA-4抗体の使用は、W093/13798, W093/15764, W094/16094, 及びW095/19790に記載されている。また、VLA-4アンタゴニストとしてのペプチド化合物は、W094/15958, W095/15973, W096/00581, W096/06108に、そしてVLA-4アンタゴニストとしてのアミノ酸誘導体は、W099/10313及びW099/36393に記載されている。しかしながら、経口吸収性の欠如、長期使用での免疫原性等の理由で実際に治療に用いられているものは現在のところ存在しない。

#### 発明の開示

本発明は、 $\alpha$ 4インテグリン阻害作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、該新規化合物を含有する医薬組成物を提供することを目的とする。

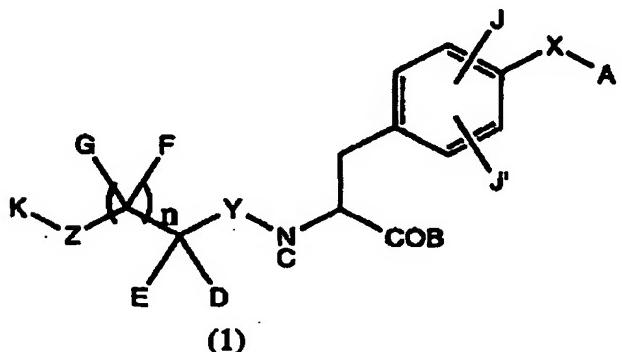
本発明は、又、 $\alpha$ 4インテグリン阻害剤を提供することを目的とする。

本発明は、又、 $\alpha$ 4インテグリン依存性の接着過程が病態に関する炎症性疾患、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症

、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移、移植拒絶いずれかの治療剤または予防剤を提供することを目的とする。

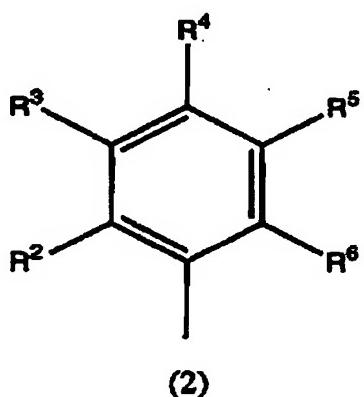
発明者らは、上記の課題を解決するために、種々のフェニルアラニン誘導体を合成し $\alpha$ 4インテグリン阻害活性を調べた結果、ある特定の新規フェニルアラニン誘導体、特に下記一般式(1)におけるZが-C(=O)-で表される基などである化合物群に優れた $\alpha$ 4インテグリン阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するにいたった。

すなわち、本発明は下記一般式(1)で示されるフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を提供する。



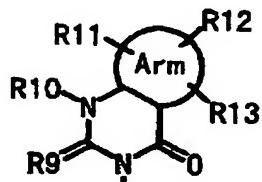
[式中、Xは、原子間結合、-0-、-0-SO<sub>2</sub>-、-NR<sub>1</sub>-、-NR<sub>1</sub>-C(=O)-、-NR<sub>1</sub>-SO<sub>2</sub>-、-NR<sub>1</sub>-C(=O)-NH-、-NR<sub>1</sub>-C(=S)-NH-、-C(=O)-のいずれかを表し、ここで、R<sub>1</sub>は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかを表し、Yは-C(=O)-、-S(=O)(=O)-、-SO<sub>2</sub>-のいずれかを表し、Zは-C(=O)-、-S(=O)(=O)-、-SO<sub>2</sub>-のいずれかを表し、

Aは下記一般式（2）で表される基、下記一般式（2-1）～（2-5）で表される基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、一般式（2）で表される基で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルケニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキニル基のいずれかを表し、

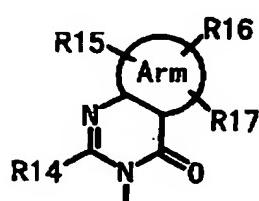


（式中R2、R3、R4、R5、R6はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を

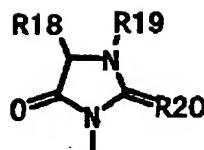
含んでも良い)で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキル(環中にヘテロ原子を含んでも良い)オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表す。)



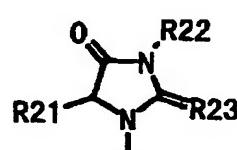
(2-1)



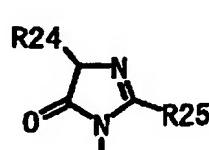
(2-2)



(2-3)



(2-4)



(2-5)

(式中Armはベンゼン環、または酸素原子、硫黄原子または窒素原子より選ばれるヘテロ原子を1、2、3または4個含んだ芳香環である。

また、式中R9は、酸素原子、置換又は無置換のイミノ基、または硫黄原子であり、式中、R10、R11、R12、R13はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、

ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキル（環中にヘテロ原子を含んでも良い）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表す。

R14、R15、R16、R17はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキル（環中にヘテロ原子を含んでも良い）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロ

ゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表す。

R20は酸素原子、置換又は無置換のイミノ基、または硫黄原子であり、R18とR19はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルケニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基のいずれかを表し、また、R18とR19は結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよく、また、この環の置換基としては、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルカノイル基、アロイル基、ハロゲノ低級アルカノイル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキ

シル基、低級アルコキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表す。

R23は、酸素原子、置換又は無置換のイミノ基、または硫黄原子であり、R21、R22はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキル（環中にヘテロ原子を含んでも良い）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表す。

R24、R25はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）

で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキル（環中にヘテロ原子を含んでも良い）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表す。）

Bはヒドロキシル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシルアミノ基のいずれかを表し、

Cは水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかを表し、

D及びEはそれぞれ同じでも異なってもよく、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルケニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキニル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、ヒドロ

キシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、メルカプト低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基のいずれかを表し、また、D及びEは結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよく、

F及びGはそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルケニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基のいずれかを表し、また、F及びGは結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよく、

nは0～2の整数を表し、

KはOR7、NR7R8、NHNH7R8、NR7NHR8、SR7、R7のいずれかを表し、

ここで、R7とR8はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルケニル基、

ニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基のいずれかを表し、また、R7とR8は結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよく、また、この環の置換基としては、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルカノイル基、アロイル基、ハロゲノ低級アルカノイル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表し、

J及びJ'はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基のいずれかを表す。】

本発明は、上記フェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物及び $\alpha$ 4インテグリン阻害剤を提供する。

本発明は、又、上記フェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする $\alpha$ 4インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移、移植拒絶いずれかの治療剤または予

防剤を提供する。

#### 発明を実施するための最良の形態

本明細書における低級アルキル基等の「低級」という語は、炭素数が1～6の基を意味する。アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルカノイル基、アルキルアミノ基等の成分としてのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基は直鎖若しくは分岐鎖状であることができる。アルキル基の例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、セカンダリーブチル基、ターシャリーブチル基、ベンチル基、ヘキシル基などが挙げられる。アルケニル基はビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ベンテニル基等が挙げられる。アルキニル基としてはエチニル基、プロピニル基、ブチニル基等が挙げられる。環状アルキル基は、置換または無置換の環状アルキル基を意味し、例としてはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロベンチル基、シクロヘキシル基、ノルボルニル基、アダマンチル基、シクロヘキセニル基等があげられる。アルコキシ基としてはメトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基等が挙げられる。ヘテロ原子は窒素、酸素、イオウ等が挙げられる。ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示している。ハロゲノアルキル基としてはクロロメチル基、トリクロロメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基等が挙げられる。ハロゲノアルコキシ基としてはトリクロロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等が挙げられる。ヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等が上げられる。環中にヘテロ原子を含んでも良い環状アルキル基は、置換または無置換のどちらでもよく、例としては、ビペリジル基、ビペラジニル基、モルホリニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基および上記一般式(2-1)、(2-2)、(2-3)、(2-4)又は(2-5)で表される基

等が挙げられる。

本明細書においてアリール基は、置換または無置換のアリール基を意味し、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基及び置換されたフェニル基であり、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基、ニトロ基、フェニル基が特に置換基として好ましい。ヘテロアリール基は置換または無置換のヘテロアリール基を意味し、ピリジル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基等が挙げられ、好ましくはピリジル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基及び置換されたピリジル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基等であり、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換のアミノ基が特に置換基として好ましい。アリール基で置換された低級アルキル基はたとえばベンジル基及び置換されたベンジル基等があげられ、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基、置換又は無置換アミノ基、アルキルチオ基が特に置換基として好ましい。ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基の例としては例えばピリジルメチル基が挙げられハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基が特に置換基として好ましい。アルカノイル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ビバロイル基等が挙げられる。アロイル基としてはそれぞれ置換または無置換のベンゾイル基、ピリジルカルボニル基等が挙げられ、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基が特に置換基として好ましい。ハロゲノアルカノイル基としては、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基等が挙げられる。アルキルスルホニル基としては、メタンスル

ホニル基、エタンスルホニル基等があげられる。アリールスルホニル基としてはベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基等が挙げられる。ヘテロアリールスルホニル基としては、ピリジルスルホニル基等があげられる。ハロゲノアルキルスルホニル基としては、トリフルオロメタンスルホニル基等が挙げられる。アルキルオキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、タージャリーブトキシカルボニル基等、またアリール置換アルコキカルボニル基としてはベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキカルボニル基等があげられる。置換カルバモイル基としては、メチルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基、置換フェニルカルバモイル基、等が挙げられ、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基が特に置換基として好ましい。置換チオカルバモイル基としては、メチルチオカルバモイル基、フェニルチオカルバモイル基、置換フェニルチオカルバモイル基等が挙げられハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基が特に置換基として好ましい。本明細書において置換アミノ基における置換基としては、低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルカノイル基、アロイル基、ハロゲノ低級アルカノイル基、低級アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、ヘテロアリールスルホニル基、ハロゲノアルキルスルホニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、アリール置換低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、置換または無置換のチオカルバモイル基が挙げられる。

上記一般式(1)において、Xで表される基としては、原子間結合、-O-、-O-SO<sub>2</sub>-、-NR<sub>1</sub>-、-NR<sub>1</sub>-C(=O)-、-NR<sub>1</sub>-SO<sub>2</sub>-、-C(=O)-のいずれかで表される基が好ましく、原子間結合、-O-、-NR<sub>1</sub>-C(=O)-がより好ましい。

Yで表される基としては-C(=O)-が好ましい。

Zで表される基としては-C(=O)-、-SO<sub>2</sub>-が好ましく、-C(=O)-がより好ましい。

Aで表される基のうち、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基は、置換または無置換を意味し、ここで置換基としては上記R2～R6で述べたものと同様の置換基等が挙げられる。Aで表される基としては、一般式（2）で表される基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、一般式（2）で表される基で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかで表される基が好ましく、さらに一般式（2）で表される基で置換された低級アルキル基、または一般式（2-1）、（2-2）、（2-3）、（2-4）、（2-5）で表される基、または、置換ヘテロアリール基が好ましい。又、一般式（2）で表される基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基、又は一般式（2-1）で表される基が好ましい。

Bで表される基としてはヒドロキシル基が好ましい。

Cで表される基としては水素原子が好ましい。

D、E、F及びGで表される基のうち、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基は置換または無置換を意味し、ここで置換基としては上記R2～R6で述べたものと同様の置換基等が挙げられる。D及びEで表される基としては低級アルキル基、特にエチル基が好ましく、また、D及びEが結合して環を形成（場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよい）する場合が好ましい。F及びGで表される基としては水素原子、低級アルキル基が好ましい。

nとしては0の整数が好ましい。

Kで表される基中でR7、R8で表される基のうち、環状アルキル基（環中にヘテロ

原子を含んでも良い)、アリール基、ヘテロアリール基は置換または無置換を意味し、ここで置換基としては上記R2～R6で述べたものと同様の置換基等が挙げられる。

Kで表される基としてはNR7R8、NHN<sub>7</sub>R<sub>8</sub>で表される基が好ましい。ここでR7とR8がそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基等が好ましく、また、R7とR8が結合して環を形成(環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよい)する場合が好ましい。また、この環の置換基としては、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール基で置換された低級アルキル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アリール基で置換された低級アルコキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、置換または無置換のチオカルバモイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基が好ましい。

Kで表される基としては、さらにNR7R8で表される基が好ましい。又、NR7R8で表される基は、R7とR8が結合して環を形成しているのが好ましい。KがNR7R8で表される基でR7とR8が環構造を形成している場合の例としてはピペリジン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基、ピロリジン-1-イル基等が挙げられる。

J及びJ'で表される基としては水素原子が好ましい

さらにR2～R6の置換基としては水素原子、ハロゲン、水酸基、低級アルキル

基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基がより好ましい。

またKで表される基がNR 7 R 8であらわされる場合のR 7, R 8で表される基としては、低級アルキル基、アリール基、置換されたアリール基がより好ましく、アリール基の置換基としては水素原子、ハロゲン、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基が好ましい。NR 7 R 8のR 7とR 8が併せて環を形成している場合としてはアゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環を形成する場合がより好ましく、さらにこの環上の置換基としては低級アルキル基、ハロゲン原子、アリール基、置換されたアリール基、水酸基、置換または無置換アミノ基が好ましく、アリール基の置換基としては水素原子、ハロゲン、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基が、アミノ基の置換基としては、低級アルキル基、低級アルカノイル基が好ましい。

本発明においては、さらに、一般式(1)において、Xが原子間結合、-0-、-0-SO<sub>2</sub>-、-NR<sub>1</sub>-、-NR<sub>1</sub>-C(=O)-、-NR<sub>1</sub>-SO<sub>2</sub>-、-C(=O)-のいずれかで表される基、Yが-C(=O)-で表される基、Zが-C(=O)-、-SO<sub>2</sub>-のいずれかで表される基、Aが下記一般式(2)で表される基、一般式(2-1)～(2-5)で表される基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキル基、一般式(2)で表される基で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかで表される基、Bがヒドロキシル基、低級アルコキシ基のいずれかで表される基、Cが水素原子、低級アルキル基のいずれかで表される基、D及びEがそれぞれ同じでも異なつてもよく、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)、アリール基、ヘテロアリール基、環

状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、メルカプト低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基のいずれかを表し、また、D及びEが結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよく、nが0の整数であるのが好ましい。

本発明では、一般式(1)において、Xは、原子間結合、-O-、-O-SO<sub>2</sub>-、-NR<sub>1</sub>-、-NR<sub>1</sub>-C(=O)-、-NR<sub>1</sub>-SO<sub>2</sub>-、-NR<sub>1</sub>-C(=O)-NH-、-NR<sub>1</sub>-C(=S)-NH-のいずれかを表し、

ここで、R1は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかを表し、

Yは-C(=O)-、-S(=O)-、-SO<sub>2</sub>-のいずれかを表し、

Zは-C(=O)-、-S(=O)-、-SO<sub>2</sub>-のいずれかを表し、

Aはで表される基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリー  
ル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、一般式（2）で表される基で置換された低級アルキル基、アリール基  
で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、  
環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルケニ  
ル基、アリール基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換され  
た低級アルケニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置

換された低級アルキニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキニル基のいずれかを表し、

一般式（2）中R2、R3、R4、R5、R6はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキル（環中にヘテロ原子を含んでも良い）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表す。）

Bはヒドロキシル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシルアミノ基のいずれかを表し、

Cは水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかを表し、

D及びEはそれぞれ同じでも異なってもよく、低級アルキル基、低級アルケニル

基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルケニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキニル基のいずれかを表し、また、D及びEは結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよく、F及びGはそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルケニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキニル基のいずれかを表し、また、F及びGは結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよく、nは0～2の整数を表し、KはOR<sub>7</sub>、NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、NHNHR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、NR<sub>7</sub>NHR<sub>8</sub>、SR<sub>7</sub>、R<sub>7</sub>のいずれかを表し、

ここで、R7とR8はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルケニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基のいずれかを表し、また、R7とR8は結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよく、また、この環の置換基としては、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルカノイル基、アロイル基、ハロゲノ低級アルカノイル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表し、  
J及びJ'はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基のいずれかを表すものが好まし

い。

又、一般式（1）において、Xが-O-で表される基、Yが-C(=O)-で表される基、Zが-C(=O)-で表される基、Aが一般式（2）で表される基で置換された低級アルキル基で表される基、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>がそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子で表される基、Bがヒドロキシル基で表される基、Cが水素原子で表される基、D及びEがそれぞれ同じでも異なってもよく、低級アルキル基で表される基、また、D及びEが結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよい基、nが0の整数、KがNR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、NHNR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>のいずれかで表される基、R<sub>7</sub>とR<sub>8</sub>がそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかで表される基、また、R<sub>7</sub>とR<sub>8</sub>が結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよい基であり、また、この環の置換基としては、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルカノイル基、アロイル基、ハロゲノ低級アルカノイル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表される基、J及びJ'が水素原子で表される基である

のが好ましい。

式中

Xが-NR<sub>1</sub>-C(=O)-で表される基、

Yが-C(=O)-で表される基、

Zが-C(=O)-で表される基、

Aが一般式（2）で表される基（式中、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>がそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子で表される基）、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、ヘテロアリール基のいずれかで表される基、

Bがヒドロキシル基で表される基、

Cが水素原子で表される基、

D及びEがそれぞれ同じでも異なってもよく、低級アルキル基で表される基、また、D及びEが結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよい基、

nが0の整数、

KがNR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、NHNR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>のいずれかで表される基、

R<sub>7</sub>とR<sub>8</sub>がそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかで表される基、また、R<sub>7</sub>とR<sub>8</sub>が結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよい基、また、この環の置換基としては、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキ

ル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルカノイル基、アロイル基、ハロゲノ低級アルカノイル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシリル基、低級アルコキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表し、

J 及び J' が水素原子で表される基

であるのが好ましい。

又、式中

X が原子間結合、

Y が-C(=O)-で表される基、

Z が-C(=O)-で表される基、

A が環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、ヘテロアリール基のいずれかで表される基、

B がヒドロキシリル基で表される基、

C が水素原子で表される基、

D 及び E がそれぞれ同じでも異なってもよく、低級アルキル基で表される基、また、D 及び E が結合して環を形成してもよく、場合により、環中に 1 または 2 個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよい基、

n が0の整数、

K がNR7R8で表される基、

R7とR8がそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された

低級アルキル基のいずれかで表される基、また、R7とR8が結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよい基、また、この環の置換基としては、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでもよい）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでもよい）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルカノイル基、アロイル基、ハロゲノ低級アルカノイル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシリ基、低級アルコキカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表し、

J及びJ'が水素原子で表される基

であるのが好ましい。

ここで、Aが環中にヘテロ原子を含む環状アルキル基であって、式(2-1)～(2-5)のいずれかで表されるのが好ましい。

又、以下に示されるいづれかの化合物または医薬的に許容しうる塩が好ましい。

N-[2-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)-2-メチループロパノイル]-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；

N-[2-(N,N-ジエチルアミノカルボニル)-2-メチループロパノイル]-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；

N-[2-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)-2-エチループタノイル]-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；

N-[2-(N,N-ジエチルアミノカルボニル)-2-メチループタノイル]

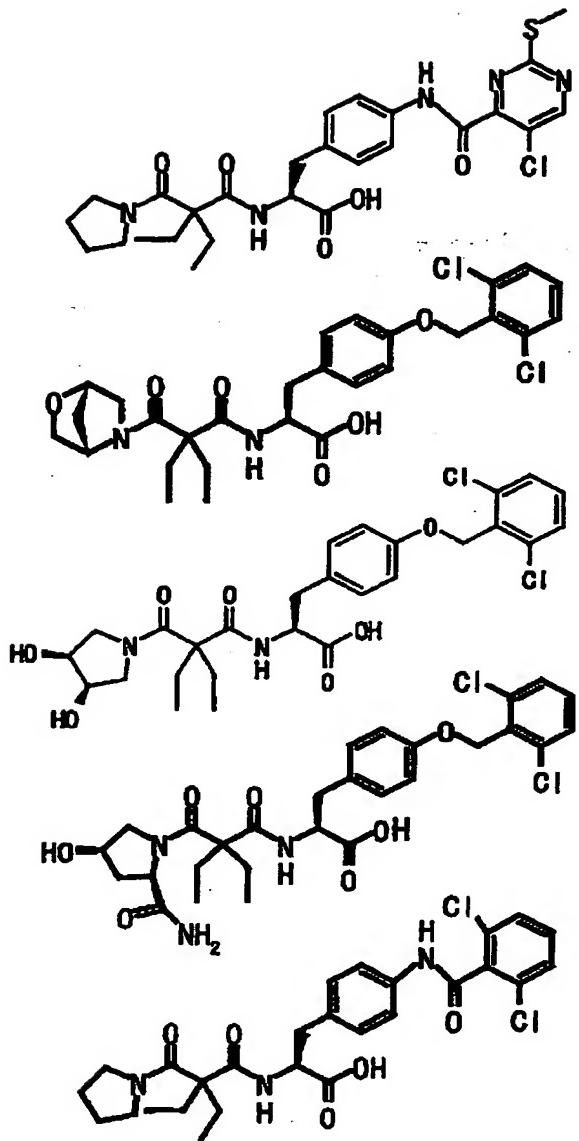
-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；  
N-[1-(N, N-ジメチルアミノカルボニル)シクロプロパン-1-イルカルボニル]-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；  
N-[1-(N, N-ジエチルアミノカルボニル)シクロプロパン-1-イルカルボニル]-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；  
N-[2-(ビペリジン-1-イルカルボニル)-2-メチループロパノイル]-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；  
N-[2-(ビペリジン-1-イルカルボニル)-2-エチループタノイル]-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；  
N-[1-(ビペリジン-1-イルカルボニル)シクロプロパン-1-イルカルボニル]-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；  
N-[2-(N-メチル-N-フェニルアミノカルボニル)-2-メチループロパノイル]-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；  
N-[2-(N-メチル-N-フェニルアミノカルボニル)-2-エチループタノイル]-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；  
N-[1-(N-メチル-N-フェニルアミノカルボニル)シクロプロパン-1-イルカルボニル]-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；  
N-[2-(4-ヒドロキシフェニルアミノカルボニル)-2-メチループロパノイル]-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；  
N-[2-(4-ヒドロキシフェニルアミノカルボニル)-2-エチループタノイル]-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；  
N-[1-(4-ヒドロキシフェニルアミノカルボニル)シクロプロパン-1-イルカルボニル]-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；  
N-{2-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ビペラジン-1-イルカルボニル]-2-メチループロパノイル}-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロ

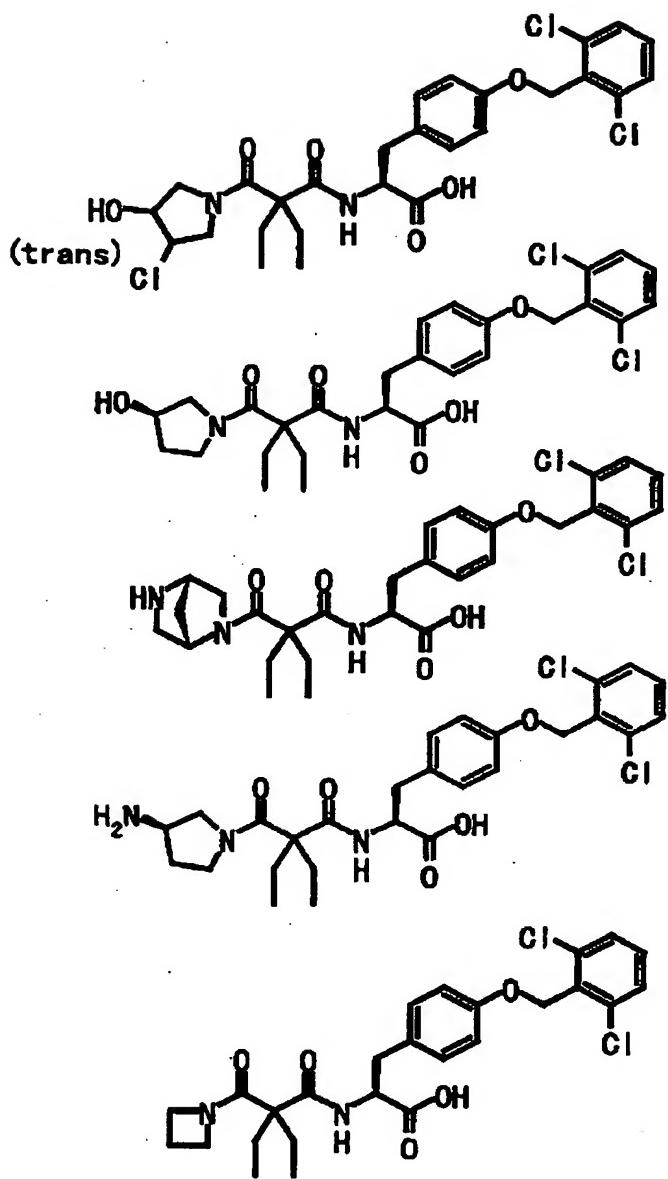
シン；

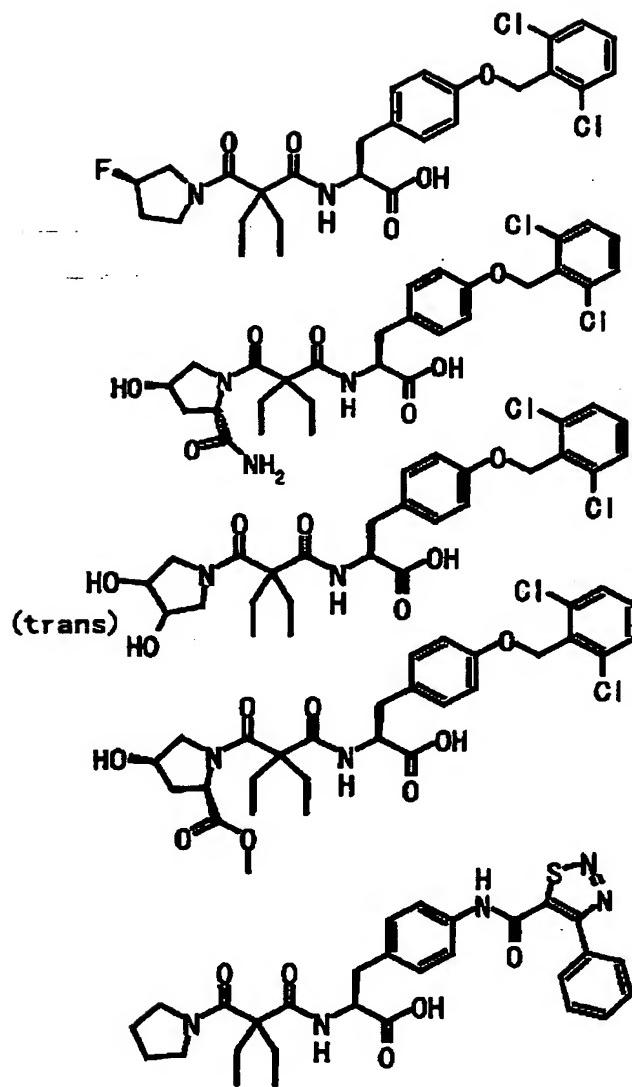
N-[2-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イルカルボニル]-2-エチル-ブタノイル]-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；

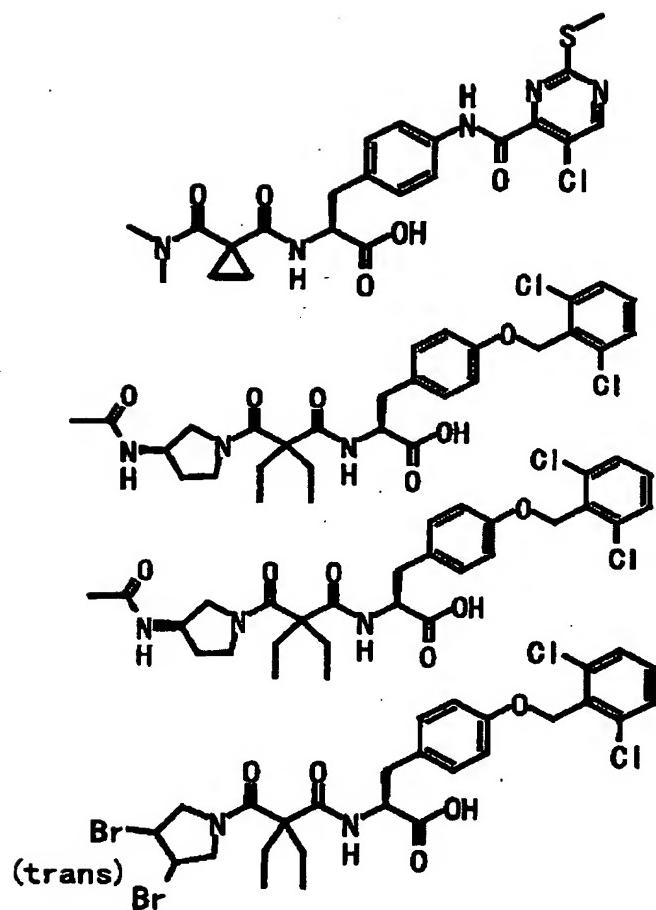
N-[1-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イルカルボニル]-2-エチル-ブタノイル]-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシン。

又、以下に示されるいずれかの化合物またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

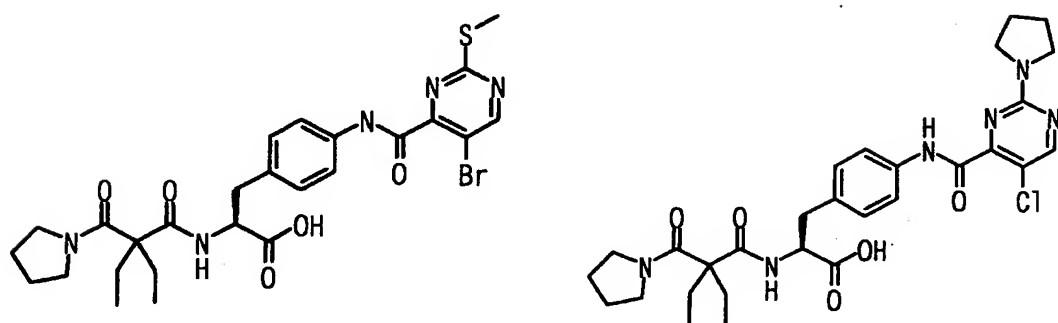


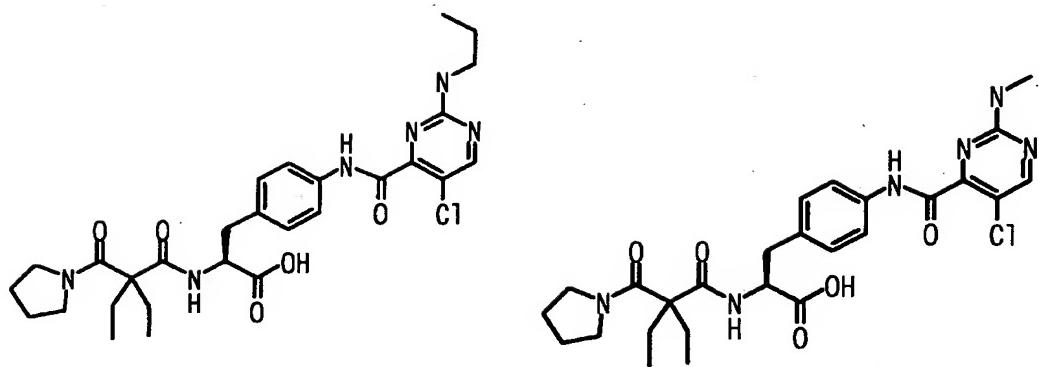




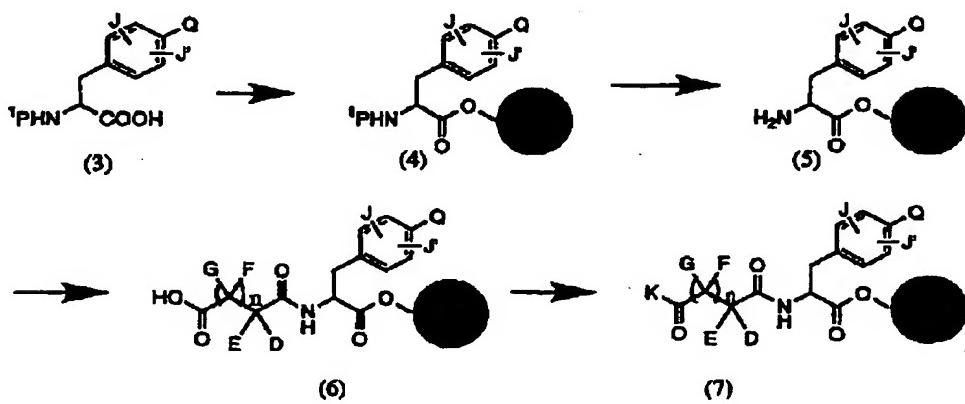


本発明では、又、以下の化合物またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

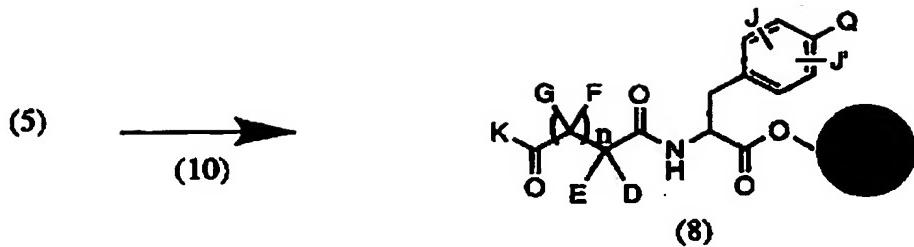




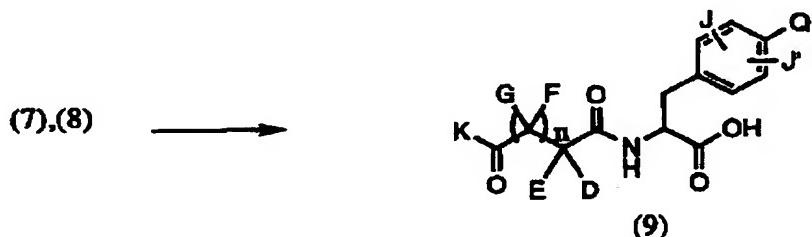
本発明のフェニルアラニン誘導体（1）は次に示した方法を用いることにより製造することができる。例えば、一般式（1）において、-X-Aが下記Qで定義される基、Yが-C(=O)-で表される基、Zが-C(=O)-で表される基、Bがヒドロキシル基、Cが水素原子であるフェニルアラニン誘導体（9）は次のようにして製造する。



適切に保護されたカルボン酸（3）を定法に基づいて樹脂に導入する。この時、カルボン酸（3）の置換基Qについては一般式（1）の説明の中で述べられた-X-Aの構造を持つか、または合成工程のいずれかの時点で-X-Aへと変換可能な置換基、またはその置換基が適切な形で保護された構造をとる。導入の反応条件としては例えば、必要に応じてHOAt（1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール）、HOBt（1-ヒドロキシベンゾトリアゾール）等の適切な添加剤と共にDIC（ジイソプロピルカルボジイミド）、DCC（ジシクロヘキシリカルボジイミド）、EDC（1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド）などの縮合剤を用い、ジクロロメタン、DMF（N,N-ジメチルホルムアミド）、NMP（N-メチル-2-ピロリドン）等の有機溶媒中で反応させることができる。例えば樹脂としてWangレジンを用いた場合にはビリジンと2,6-ジクロロベンゾイルクロリドの存在下DMF中で反応を行いエステル（4）が得られる。エステル（4）は選択された保護基P1に応じて適切な条件にて脱保護を行いアミン（5）へと導ける。例えばP1としてFmoc基（9-フルオレニルメトキシカルボニル基）を用いた場合にはDMFなどの溶媒中でビペリジン等の塩基を作用されることにより脱保護が可能である。アミン（5）はDMF、NMP、ジクロロメタンなどの有機溶媒中で必要に応じてHOAt、HOBt等の適切な添加剤とともにDIC等の縮合剤を用いて適當なジカルボン酸を縮合させることでカルボン酸（6）へと導ける。さらにカルボン酸（6）は前述の縮合と同様の条件で各種アミン、アルコール、ヒドラジン、チオールと反応させることでカルボニル誘導体（7）へと変換することができる。

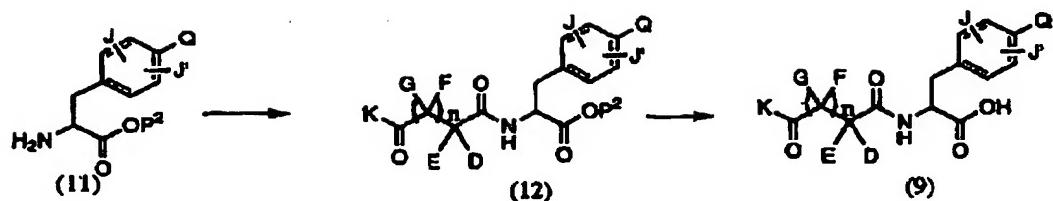


また、前述のアミン（5）は別途合成されたカルボン酸（10）を前述の縮合反応条件で反応させることによりカルボニル誘導体（8）へと導ける。



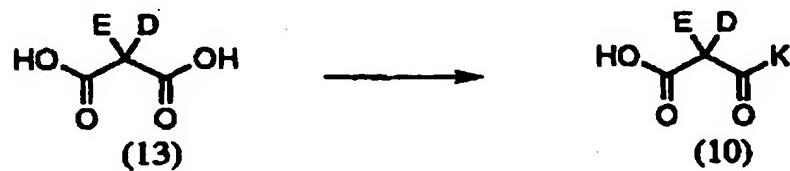
以上のようにして得られた、カルボニル誘導体（7）またはカルボニル誘導体（8）は適切な条件で樹脂より切断することでカルボン酸（9）として得られる。例えば樹脂としてWangレジンを用いた場合にはTFA（トリフルオロ酢酸）等を含む酸性の反応液で処理することにより、カルボン酸（9）の溶液を得、溶媒を留去しカルボン酸（9）を得ることができる。得られたカルボン酸（9）はカラムクロマトグラフィー、HPLC、再結晶などの方法で精製し、純粋なカルボン酸（9）を得ることができる。

一般式（1）に示された化合物は次に示した方法によつても合成できる。



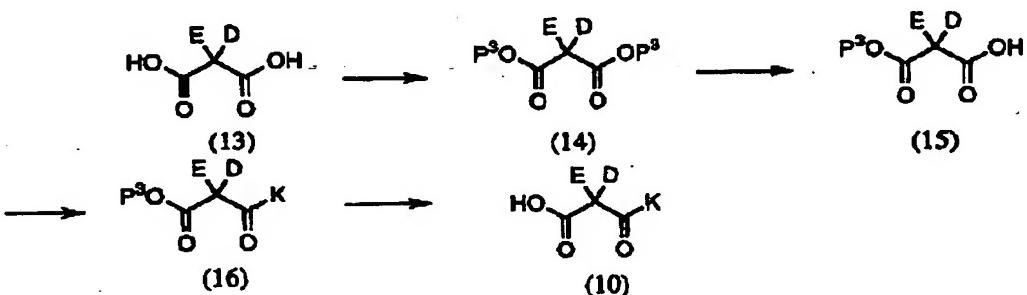
すなわち、適切に保護された、アミン（11）と別途合成されたカルボン酸（10）を、必要に応じてHOAt、HOBt等の適切な添加剤と共にDIC、DCC、EDCなどの縮合剤を用い、ジクロロメタン、DMF、NMP等の有機溶媒中で反応させカルボニル誘導体（12）を得ることができる。この時、アミン（11）の置換基Qについては一般式（1）の説明の中で述べられた-X-Aの構造を持つか、または合成工程のいずれかの時点で-X-Aへと変換可能な置換基、またはその置換基が適切な形で保護された構造をとる。得られたカルボニル誘導体（12）は適切な条件で脱保護反応を行うことで、カルボン酸（9）を得ることができる。例えばP2がメチル、エチル基などのエステルはアルカリ加水分解により、また、P2がt-ブチル基の場合は酸性溶液で処理することにより、また、P2がベンジル基等のときには加水分解に加え、金属触媒の存在下、水素を反応させることでも脱保護が可能である。

前述のカルボン酸（10）は次に示す方法で合成できる。

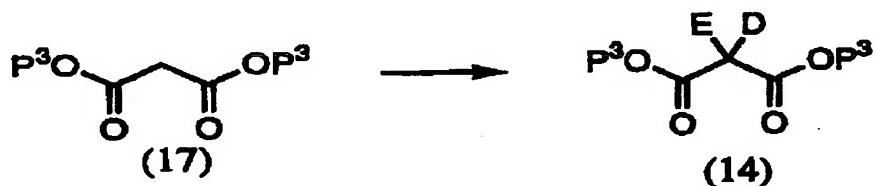


すなわち、ジ置換マロン酸（13）と適当な量のアミン、アルコール、ヒドラ

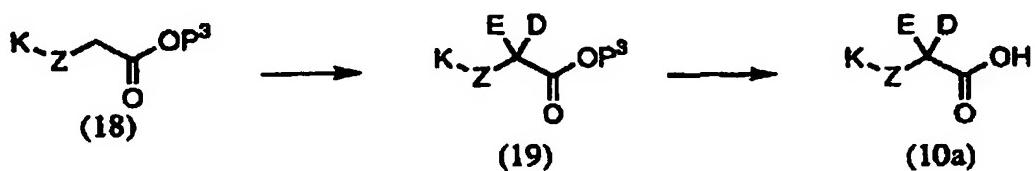
ジン、チオールをジクロロメタン、D M F等の適当な有機溶媒中で適切な添加剤の存在下、D I C、D C C、E D C等の適切な縮合剤を用い反応させ、カラムクロマトグラフィー、再結晶などの適切な方法により精製することでカルボン酸（10）が得られる。



また、マロン酸（13）からは定法によりエステル化を行いジエステル（14）に導き、メタノール、エタノール、T H Fなどの有機溶媒、またはその水との混合溶媒中で適当量の水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの塩基で反応させることにより、モノカルボン酸（15）を得ることができる。モノカルボン酸（15）は適当な量のアミン、アルコール、ヒドラジン、チオールをジクロロメタン、D M F等の適当な有機溶媒中で適切な添加剤の存在下、D I C、D C C、E D C等の適切な縮合剤を用い反応させカルボニル誘導体（16）を得、上記と同様の反応条件により加水分解を行いカルボン酸（10）を得ることができる。



ジエステル(14)はマロン酸ジエステル(17)より、アルコール、THF、エーテル、等の溶媒中で、金属アルコキシド、LDA等の塩基を作用させ、アルキルハライド、アルキルスルホネート等のアルキル化剤と反応させることでも得ることができる。この時反応試薬の量を調節し、2段階に分けて反応を行うことによりD及びEが異なるジエステル(14)を得ることが可能である。



K-Zで表される基がアシリル基、またはZで表される基が-S-、-S(=O)-、-SO<sub>2</sub>-の場合にはマロン酸ジエステル(17)からジエステル(14)を得るのと同様の反応条件により対応するエステル(18)よりエステル(19)を得ることができ。エステル(19)のZで表される基が-S-の場合はこれを酸化することでこの部分を-S(=O)-、-SO<sub>2</sub>-へと変換することができる。エステル(19)は前述の加水分解の条件によりカルボン酸(10a)へと導くことができる。前述のアミン(5)からカルボニル誘導体(8)を得るのと同様の反応を行うことによりカルボン酸(10a)を用い、一般式(1)においてZで表される基が-S-、-S(=O)-、-SO<sub>2</sub>-である化合物を合成することが可能である。

一般式(1)の部分構造-X-A部としてあげられた各種の構造は以下の反応によってそれぞれ対応する前駆体より合成できる。以下の反応は、一般式(1)の一般的合成方法である工程中の適切な段階において前駆体の構造Qより-X-Aへの変換を行う事ができる。

Qとして水酸基、あるいは適切に保護された水酸基を持つ場合、必要に応じて脱保護を行い水酸基とした後、以下の変換が可能である。

Qの水酸基は有機溶媒中、適当な塩基の存在下、アルキルハライド、アルキルスルホネート等のアルキル化剤と反応させることで各種エーテル型構造を形成することができる。また各種アルコールとミツノブ反応により、ジアルキルアゾジカルボン酸の存在下反応を行うことによってもエーテル型化合物は得られる。また、有機溶媒中、適当な塩基または触媒の存在下、ハロゲン化アリールまたはハロゲン化ヘテロアリールあるいはアリールボロン酸又はヘテロアリールボロン酸と反応させることで各種アリールエーテル型、ヘテロアリールエーテル型構造を形成することができる。

Qの水酸基はDMF、ジクロロメタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基あるいは炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基の存在下スルホン酸ハライド、スルホン酸無水物を作用させ対応するスルホン酸エステル型構造を形成することができる。

上記のスルホン化の反応条件を用いてトリフルオロメタンスルホン酸エステル（以下トリフラート）を得ることができる。このトリフラートはDMF、DME（1, 2-ジメトキシエタン）、トルエン、ジオキサン等の溶媒中テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムや酢酸パラジウムなどのパラジウム触媒やその他の金属触媒を触媒に用い室温あるいは加温する事によって各種ボロン酸と反応させるスズキカップリング反応を用いることで、アリール置換体、ヘテロアリール置換体へと変換できる。上記のアリール置換型への変換反応はトリフラートのほかにQがハロゲン原子で置換された化合物からも変換することができる。

Qとして適切に保護されたアミノ基を持つ場合、それぞれの保護基に応じた脱保護の方法により脱保護を行いアミノ基へと導ける。またQとしてニトロ基を持つ場合は、金属触媒による水素添加反応、または各種還元剤による反応で、アミノ基へと導ける。以上のようにして得られたアミノ基は以下に述べる各種反応に

よってさらに各種の構造へと導ける。

アミノ基は有機溶媒中、適当な塩基の存在下、アルキルハライド、アルキルスルホネート等のアルキル化剤と反応させることでアルキルアミノ基へとさらに変換できる。また、有機溶媒中、適当な塩基の存在下、ハロゲン化アリールと反応させることで各種アリールアミン型構造を形成することができる。

またDMF、ジクロロメタン、トリアルキルオルトギ酸、トリアルキルオルト酢酸などの溶媒中で水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下各種アルデヒド、ケトンと反応させることでもアルキルアミノ基へと変換できる。上記のアミノ基、またはアルキルアミノ基は以下の反応にて各種の構造へと導ける。

アミノ基、またはアルキルアミノ基はDMF、ジクロロメタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ビリジン、N,N-ジメチルアミノビリジン等の有機塩基あるいは炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基の存在下、カルボン酸ハライド、カルボン酸無水物、スルホン酸ハライド、スルホン酸無水物を作用させ対応するアミド型、スルホンアミド酸型構造を形成することができる。またDMF、ジクロロメタン等の有機溶媒中適切な添加剤と縮合剤の存在下でカルボン酸を反応させることによってもアミド型構造は形成できる。

アミノ基、またはアルキルアミノ基はDMF、トルエン、ジクロロメタンなどの有機溶媒中、必要に応じてトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ビリジン、N,N-ジメチルアミノビリジン等の有機塩基の存在下、各種イソシアナート、イソチオシアナートと反応させることにより対応する尿素型、あるいはチオ尿素型構造を形成できる。

アミノ基は、DMF、ジクロロメタン等の有機溶媒中適切な添加剤と縮合剤の存在下で適当に保護されたアミノカルボン酸を反応させることによって、あるいは

は適切な塩基の存在下、適当に保護されたアミノカルボン酸ハライドを反応させることによりアミド体が得られる。脱保護後、これを1,1-Carbonyldiimidazoleあるいはトリメチルオルソフォルメートと反応させることにより閉環した化合物を得ることが可能である。この閉環した化合物を適切な条件でアルキル化することによりこの閉環した化合物のN-アルキル体も合成可能である。

前述のスルホンアミド型構造からは、前述のミツノブ反応によりアルコールを反応させ、アルキル化を行うことができる。また有機溶媒中、適当な塩基の存在下、アルキルハライド、アルキルスルホネート等のアルキル化剤と反応させることでもアルキル化反応が可能である。前述の尿素型あるいはチオ尿素型構造を形成する際、適切な位置に脱離基を有するイソシアナート、イソチオシアナートを用いる場合、形成された尿素型あるいはチオ尿素型化合物を塩基等で処理することにより閉環した化合物を得ることが可能である。この化合物を適切な条件でN-アルキル化することも可能である。

本発明の一般式（1）で示されるフェニルアラニン誘導体は、不斉炭素を含む為、光学異性体も考えられるが、本発明で示している化合物はこの光学異性体も含んでいる。またジアステレオマーが存在する化合物については、そのジアステレオマー及びジアステレオマー混合物も含まれる。また、本発明の一般式（1）で示されるフェニルアラニン誘導体は移動性の水素原子を含む為、種々の互変異性体も考えられるが、本発明で示している化合物はこの互変異性体も含んでいる。また、本発明化合物におけるカルボキシル基は、生体内でカルボキシル基に交換される適当な置換基により置換されていてもよい。

本発明の一般式（1）で示される化合物が塩の形態を成し得る場合、その塩は医薬的に許容しうるものであればよく、例えば、式中のカルボキシル基等の酸性基に対しては、アンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜

鉛塩、トリエチルアミン、エタノールアミン、モルホリン、ピベリジン、ジシクロヘキシリルアミン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩が挙げることができる。式中に塩基性基が存在する場合の塩基性基に対しては、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸との塩、酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸との塩が挙げができる。塩を形成する方法としては、一般式（1）の化合物と必要な酸または塩基とを適当な量比で溶媒、分散剤中で混合することや、他の塩の形より陽イオン交換または陰イオン交換を行うことによっても得られる。

本発明の一般式（1）で示される化合物にはその溶媒和物、例えば水和物、アルコール付加物等も含んでいる。

一般式（1）で示される化合物またはその塩は、そのままあるいは各種の医薬組成物として投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、デポー剤、またはシロップ剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造することができる。

例えば錠剤は、本発明の有効成分であるフェニルアラニン誘導体を既知の補助物質、例えば乳糖、炭酸カルシウムまたは磷酸カルシウム等の不活性希釈剤、アラビアゴム、コーンスタークまたはゼラチン等の結合剤、アルギン酸、コーンスタークまたは前ゼラチン化デンプン等の膨化剤、ショ糖、乳糖またはサッカリン等の甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリー等の香味剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはカルボキシメチルセルロース等の滑湿剤、脂肪、ワックス、半固体及び液体のポリオール、天然油または硬化油等のソフトゼラチンカプセル及び坐薬用の賦形剤、水、アルコール、グリセロール、ポリオール、スクロース、転化糖、グルコース、植物油等の溶液用賦形剤と混合することによ

って得られる。

一般式（1）で示される化合物またはその塩を有効成分とする阻害剤は $\alpha$ 4イントエグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移、移植拒絶いずれかの治療剤または予防剤に利用できる。

上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重などにより決定されるが、経口もしくは非経口のルートにより、通常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合で $1\text{ }\mu\text{g}\sim 5\text{ g}$ 、非経口投与の場合で $0.01\text{ }\mu\text{g}\sim 1\text{ g}$ を用いる。

#### 実施例

以下の実施例により本発明を詳細に説明する。これらは本発明の好ましい実施態様でありこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 実施例1 樹脂の調製

Wangレジン（0.87mmol/g）3.0gをDMFに懸濁させ室温で3時間放置した。余分な溶媒を除き、Fmoc-Tyr-(2,6-dichlorobenzyl)-OH 4.4g、2,6-ジクロロベンゾイルクロリド1.2mL、ピリジン1.2mLのDMF 30mL溶液に加え、室温で20時間振とうした。余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMF 30mLで2回洗浄した。得られた樹脂は20%ビペリジンのDMF溶液で室温で3時間処理し、溶媒を除いた後、DMF、ジクロロメタンそれぞれ30mLで3回ずつ洗浄した。得られた樹脂を次の反応に用いた。

#### 実施例2 N-[2-(ジメチルアミノカルボニル)-2-メチル-プロパノイル]-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシンの合成

実施例1で得られた樹脂30mgをジメチルマロン酸160mg、HOAt 140mg、DIC 150 $\mu\text{l}$ 、DMF 1.5mL溶液中で室温で20時間反応さ

せた。反応溶液を除き樹脂をDMFで2回洗い、ジメチルアミンのTHF 2M溶液0.5ml、HOAt 140mg、DIC 150μlのDMF 1.0ml溶液中で20時間反応させた。反応溶液を除き、DMF、ジクロロメタン、エーテルでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。樹脂は95%トリフルオロ酢酸水溶液で1時間処理し、樹脂をろ別しさらにアセトニトリルで洗浄した。洗液は併せて濃縮し、逆相HPLC [Inertsil ODSカラム、展開溶媒：水、アセトニトリル（TFA 0.05%）] にて精製し4.3mgの目的化合物を得た。

MS (ESIポジティブ) : 481、483、485

[C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub> : 480、482、484]

実施例3～9、32～78、80、84、450～457、459～475

対応する実施例の化合物は実施例1で調製した樹脂に対しそれぞれ対応するジカルボン酸、アミンを用い実施例2と同様の反応を行うことで合成した。結果を表1に示す。

#### 実施例10～31

実施例1で調製した樹脂に対しそれぞれ対応するジカルボン酸やアミンを用い、実施例2と同様の反応を行い、HPLC精製はおこなわずに表2に示す化合物を得た。

表1及び表2におけるD、E、Kは、下記一般式（1-1）中の置換基である。

実施例 79 N-(2-{[(トランス-3, 4-ジプロモピロリジン)-1-イル]カルボニル}-2-エチル-ブタノイル)-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシンの合成

後述の実施例83の工程1にて得られた樹脂20mgを、テトラブチルアンモニウムトリプロマイド600mg、DCM 2mlと4日間反応させた後、DMF、DCMにて3回ずつ洗浄し減圧乾燥した。さらに、樹脂を95%トリフルオロ酢酸水溶液1.5mlで1時間処理した後、ろ液を、減圧にて濃縮し、逆相HPLC

L C [Inertsil ODSカラム、展開溶媒：水、アセトニトリル (TFA 0. 05%)] にて精製し 10 mg の目的化合物を得た。

MS (ESI ポジティブ) : 691、693、695

$C_{27}H_{30}Br_2Cl_2N_2O_5$  : 690、692、694

実施例 81 N-(2-{[(シス-3, 4-ジヒドロキシピロリジン)-1-イル]カルボニル}-2-エチル-ブタノイル)-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシンの合成

実施例 83 の工程 1 にて得られた樹脂 20 mg を、OsO<sub>4</sub> 40 mg、ジオキサン 2 ml と 16 時間反応させた後、DMF、DCM、DMF にて 3 回ずつ洗浄した。NaHSO<sub>3</sub> 0.2 g を水 (1 ml)-メタノール (1 ml) 混合溶媒に溶解したもので樹脂を処理した後、H<sub>2</sub>O、MeOH、DMF、DCM でそれぞれ 3 回洗浄して減圧乾燥した。5% の水を含有するトリフルオロ酢酸 1.5 ml で 1 時間処理した後、ろ液を、減圧にて濃縮し、逆相 HPLC [Inertsil ODS カラム、展開溶媒：水、アセトニトリル (TFA 0.05%)] にて精製し 0.9 mg の目的化合物を得た。

MS (ESI ポジティブ) : 567

$C_{27}H_{32}Cl_2N_2O_7$  : 566

実施例 82 N-(2-{[(トランス-3-ヒドロキシ-4-クロロピロリジン)-1-イル]カルボニル}-2-エチル-ブタノイル)-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシンの合成

後述の実施例 83 の工程 2 で得られた樹脂 10 mg に、1 M の HCl のジオキサン溶液 (1.5 ml) を加え 1 時間反応させた後、ろ液を減圧にて濃縮し、逆相 HPLC [Inertsil ODS カラム、展開溶媒：水、アセトニトリル (TFA 0.05%)] にて精製し 0.9 mg の目的化合物を得た。

MS (ESI ポジティブ) : 585

$C_{27}H_{31}Cl_3N_2O_6$  : 584

実施例 83 N- (2- {[ (トランス-3, 4-ジヒドロキシピロリジン) -1- イル]カルボニル} -2-エチル-ブタノイル) -O- (2, 6-ジクロロベンジル) -L-チロシンの合成

### 工程 1 樹脂の調製

実施例 1 の方法で得られた樹脂 1. 5 g、(H-Tyr(2, 6-dichlorobenzyl)-O-Wang) をジエチルマロン酸 2. 9 g、HOAt 7. 45 g、DIC 8. 4 ml、NMP 24 ml 溶液中で室温で 16 時間反応させた。反応溶液を除き、樹脂を DMF で 5 回洗浄した。次に、ピロリン 766  $\mu$ l、HOAt 1. 37 g、DIC 1. 5 ml の NMP 15 ml 溶液中で 16 時間反応させた後、反応溶液を除き、DMF、DCM でそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄し減圧下乾燥させた。

### 工程 2 2重結合の酸化

工程 1 で得られた樹脂 20 mg を DCM で 3 回洗浄した後、DCM 7. 5 ml、mCPBA 698 mg で 4 日反応させた後、反応溶液を除き、樹脂を DCM で 5 回洗浄し減圧下乾燥させた。

### 工程 3 脱樹脂

工程 2 で得られた樹脂を 95% トリフルオロ酢酸水溶液 1. 5 ml で 1 時間処理した後、ろ液を減圧にて濃縮し、逆相 HPLC [Inertsil ODS カラム、展開溶媒：水、アセトニトリル (TFA 0.05%) ] にて精製し 7. 0 mg の目的化合物を得た。

MS (ESI ポジティブ) : 567

$C_{27}H_{32}Cl_2N_2O_7$  : 566

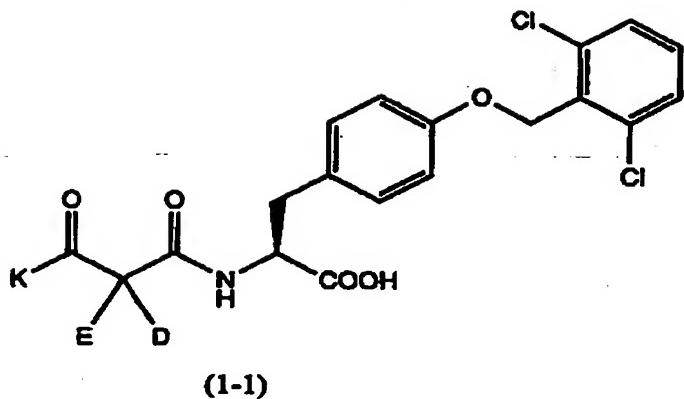


表 1

| 実施例 | D                                   | E  | K  | MS実測値 (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|-------------------------------------|----|--|--------------------------|
| 3   | Et                                  | Et | Me <sub>2</sub> N                          | 509, 511, 513            |
| 4   | Et                                  | Et | PhNH                                       | 557, 559, 561            |
| 5   | Et                                  | Et | (4-HOPh)NH                                 | 573, 575, 577            |
| 6   | Et                                  | Et | (4-HOPh)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH | 601, 603, 605            |
| 7   | Et                                  | Et | (4-HOPh)piperazino                         | 642, 644, 646            |
| 8   | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - |    | Me <sub>2</sub> N                          | 507, 509, 511            |
| 9   | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - |    | (4-HOPh)piperazino                         | 640, 642, 644            |
| 32  | Et                                  | Et | Pyrrolidino                                | 535, 537, 539            |
| 33  | Me                                  | Me | Pyrrolidino                                | 507, 509, 511            |
| 34  | Et                                  | Et | Morpholino                                 | 551, 553, 555            |

|    |   |                                    |  |               |
|----|---|------------------------------------|--|---------------|
| 35 | Et  | Et                                 | (R)-3-Hydroxypyrrolidino                             | 551, 553, 555 |
| 36 | Et  | Et                                 | Thiomorpholino                                       | 567, 569, 571 |
| 37 | Et  | nPr                                | Pyrrolidino  | 549, 551, 553 |
| 38 | Me  | Et                                 | Pyrrolidino  | 521, 523, 525 |
| 39 | Et  | Et                                 | 4-(Aminocarbonyl)piperidino                          | 592, 594, 596 |
| 40 | Et  | Et                                 | Me <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe | 566, 568, 570 |
| 41 | Et  | Et                                 | EtMeN  | 523, 525, 527 |
| 42 | Et  | Et                                 | Homopiperazino                                       | 564, 566, 568 |
| 43 | Et  | MeOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | Pyrrolidino  | 565, 567, 569 |
| 44 | Et  | Et                                 | (R)-3-Dimethylaminopyrrolidino                       | 578, 580, 582 |
| 45 | Et  | Et                                 | 4-Formylpiperazino                                   | 578, 580, 582 |
| 46 | Et  | Et                                 | (2S,4R)-4-Hydroxy-2-methoxycarbonyl-pyrrolidino      | 609, 611, 613 |
| 47 | Et  | Et                                 | (R,S)-3-Aminopyrrolidino                             | 550, 552, 554 |
| 48 | Et  | Et                                 | (R,S)-3-Hydroxypiperidino                            | 565, 567, 569 |
| 49 | Et  | Et                                 | (R,S)-4-Hydroxypiperidino                            | 565, 567, 569 |
| 50 | Et  | Et                                 | (S)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidino                     | 579, 581, 583 |
| 51 | Et  | Et                                 | (R,S)-2-(Aminocarbonyl)piperidino                    | 591, 593, 595 |
| 52 | Et  | Et                                 | 部分構造 1   | 562, 564, 56  |
| 53 | Et  | Et                                 | (S)-2-(Pyrrolidinomethyl)-pyrrolidino                | 618, 620, 622 |
| 54 | Et  | Et                                 | (R)-3-(Acetylamino)pyrrolidino                       | 592, 594, 596 |
| 55 | Et  | Et                                 | (S)-3-(Acetylamino)pyrrolidino                       | 592, 594, 596 |
| 56 | Et  | Et                                 | (R)-2-(Methoxycarbonyl)pyrrolidino                   | 593, 595, 597 |
| 57 | Et  | Et                                 | [3(R,S),5(R,S)]-3,5-Dimethylmorpholino               | 579, 581, 583 |
| 58 | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —O—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> — | Pyrrolidino                        |  | 549, 551, 553 |

|    |                                    |  |               |
|----|------------------------------------|--|---------------|
| 59 | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> — | 3-Oxopyrrolidino                                       | 519, 521, 523 |
| 60 | Et                                 | Et (R,S)-3-(Hydroxymethyl)piperidino                   | 579, 581, 583 |
| 61 | Et                                 | Et 4-Formylhomopiperazino                              | 592, 594, 596 |
| 62 | Et                                 | Et 部分構造 2  | 533, 536, 537 |
| 63 | Et                                 | (R)-3-(Trifluoromethylcarbonylamino)-<br>pyrrolidino   | 646, 648, 650 |
| 64 | Et                                 | Et (R)-3-(Methylamino)pyrrolidino                      | 564, 566, 568 |
| 65 | Et                                 | Et (S)-3-Hydroxypyrrrolidino                           | 551, 553, 555 |
| 66 | Et                                 | Et (S)-3-Aminopyrrolidino                              | 550, 552, 554 |
| 67 | Et                                 | Et (S)-2-(Aminocarbonyl)pyrrolidino                    | 578, 580, 582 |
| 68 | Et                                 | Et (2R,4R)-4-Hydroxy-2-methoxycarbonyl-<br>pyrrolidino | 609, 611, 613 |
| 69 | Et                                 | Et 3-Oxopyrrolidino                                    | 549, 551, 553 |
| 70 | Et                                 | Et (R)-2-(Aminocarbonyl)pyrrolidino                    | 578, 580, 582 |
| 71 | Et                                 | Et (2R,4R)-2-Aminocarbonyl- 4-hydroxy-<br>pyrrolidino  | 594, 596, 598 |
| 72 | Et                                 | Et (S)-2-(Methylaminocarbonyl)-pyrrolidino             | 592, 594, 596 |
| 73 | Et                                 | Et (2S,4R)-2-Aminocarbonyl-4-hydroxy-<br>pyrrolidino   | 594, 596, 598 |
| 74 | Et                                 | Et 部分構造 3  | 563, 565, 567 |
| 75 | Et                                 | Et 部分構造 4  | 579, 581, 583 |
| 76 | Et                                 | Et (R)-3-Aminopyrrolidino                              | 550, 552, 554 |
| 77 | Et                                 | Et (R)-3-Hydroxypiperidino                             | 565, 567, 569 |
| 78 | Et                                 | Et Azetidino   | 521, 523, 525 |
| 79 | Et                                 | Et trans-3,4-Dibromopyrrolidino                        | 691, 693, 695 |

|     |   |                                    |  |               |
|-----|---|------------------------------------|--|---------------|
| 80  | Et  | Et                                 | (S)-3-Fluoropyrrolidino                  | 553, 555, 557 |
| 81  | Et  | Et                                 | cis-3,4-Dihydroxypyrrolidino             | 567           |
| 82  | Et  | Et                                 | trans-3-Chloro-4-hydroxypyrrolidino      | 585           |
| 83  | Et  | Et                                 | trans-3,4-Dihydroxypyrrolidino           | 567           |
| 84  | Et  | Et                                 | (R)-3-Fluoropyrrolidino                  | 553, 555, 557 |
| 450 | Et  | 3-Methylbutyl                      | Pyrrolidino                              | 577, 579, 581 |
| 451 | Allyl   | Allyl                              | Pyrrolidino                              | 559, 561, 563 |
| 452 | Et  | Benzyl                             | Pyrrolidino                              | 597, 599, 601 |
| 453 | Et  | Cyclopentyl                        | Pyrrolidino                              | 575, 577, 579 |
| 454 | Et  | Butyl                              | Pyrrolidin                               | 563, 565, 567 |
| 455 | nPr   | MeOCH <sub>2</sub> CH              | Pyrrolidino                              | 579, 581, 583 |
| 456 | Me  | MeOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | Pyrrolidino                              | 551, 553, 555 |
| 457 | Butyl   | MeOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | Pyrrolidino                              | 593, 595, 597 |
| 459 | Et  | Et                                 | (R)-2-(Benzylloxycarbonyl)pyrrolidino    | 669           |
| 460 | Et  | Et                                 | (S)-2-(Dimethylaminocarbonyl)pyrrolidino | 606           |
| 461 | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —                                    |                                    | 部分構造4－1                                  | 565           |
| 462 | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —                                    |                                    | 部分構造4－2                                  | 641           |
| 463 | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —                                    |                                    | 4-Formylpiperazino                       | 562           |
| 464 | Et  | Et                                 | 4-Acetyl piperazino                      | 592           |
| 465 | Et  | Et                                 | 4-Formylhomopiperazino                   | 606           |
| 466 | Et  | Et                                 | 部分構造4－3                                  | 604           |
| 467 | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —0—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> — | (R)-3-Hydroxypyrrolidino           |  | 565           |
| 468 | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —0—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> — | Me <sub>2</sub> N                  |  | 523           |
| 469 | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —0—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> — | 部分構造4－4                            |  | 611           |
| 470 | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —0—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> — | 部分構造4－5                            |  | 631           |

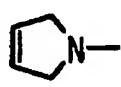
|       |                         |             |     |
|-------|-------------------------|-------------|-----|
| 4 7 1 | $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ | 部分構造 4 - 6  | 631 |
| 4 7 2 | $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ | 部分構造 4 - 7  | 631 |
| 4 7 3 | $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ | 部分構造 4 - 8  | 643 |
| 4 7 4 | $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ | 部分構造 4 - 9  | 629 |
| 4 7 5 | $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ | 部分構造 4 - 10 | 669 |

表中、4-HOPhは、4Hydroxy phenly である(以下、同じ)。

部分構造 1



部分構造 2



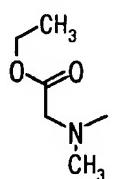
部分構造 3



部分構造 4



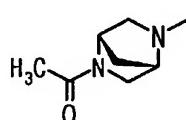
部分構造 4 - 1



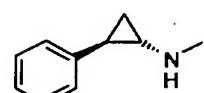
部分構造 4 - 2



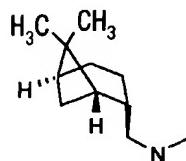
部分構造 4 - 3



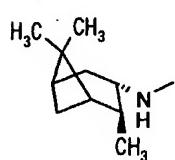
部分構造 4 - 4



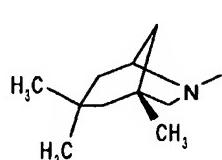
部分構造 4 - 5



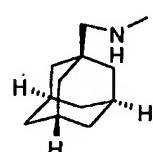
部分構造 4 - 6



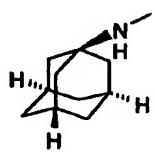
部分構造 4 - 7



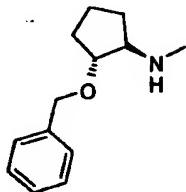
部分構造 4 - 8



## 部分構造 4-9



## 部分構造 4-10



(表2)

| 実施例 | D                                   | E  | K                 | MS 天測値 (M+)   |
|-----|-------------------------------------|----|-------------------|---------------|
| 10  | Me                                  | Me | nBuNH             | 509, 511, 513 |
| 11  | Me                                  | Me | iBuNH             | 509, 511, 513 |
| 12  | Me                                  | Me | BnNH              | 543, 545, 547 |
| 13  | Me                                  | Me | PhNH              | 529, 531, 533 |
| 14  | Me                                  | Me | (4-HOPh) NH       | 545, 547, 549 |
| 15  | Et                                  | Et | cHexNH            | 563, 565, 567 |
| 16  | Et                                  | Et | BnNH              | 571, 573, 575 |
| 17  | Et                                  | Et | 1-Piperidino      | 549, 551, 553 |
| 18  | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |    | iBuNH             | 507, 509, 511 |
| 19  | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |    | tBuNH             | 507, 509, 511 |
| 20  | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |    | BnNH              | 541, 543, 545 |
| 21  | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |    | Me <sub>2</sub> N | 479, 481, 483 |
| 22  | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |    | PhNH              | 527, 529, 531 |
| 23  | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |    | PhMeN             | 541, 543, 545 |
| 24  | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |    | (4-HOPh) NH       | 543, 545, 547 |
| 25  | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |    | PhNHNH            | 542, 544, 546 |
| 26  | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - |    | iBuNH             | 521, 523, 525 |
| 27  | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - |    | tBuNH             | 521, 523, 526 |
| 28  | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - |    | BnNH              | 566, 567, 569 |
| 29  | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - |    | Me <sub>2</sub> N | 493, 495, 497 |
| 30  | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - |    | PhNH              | 541, 543, 545 |
| 31  | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - |    | (4-HOPh) NH       | 557, 559, 561 |

実施例85 N-[1-N, N-ジメチルアミノカルボニルシクロプロパン-1-イルカルボニル]-4-({[5-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)-L-フェニルアラニンの合成

### 工程1 アミノ酸のレジンへの導入

Wangレジン(0.76mmol/g)2.0gをNMP、DCMで交互に2回洗った後、NMPで3回洗った。この樹脂にFmoc-Phe(4-nitro)-OH 2.0gのNMP溶液(11ml)、ピリジン0.87mlのNMP溶液(5ml)、2,6-ジクロロベンゾイルクロリド0.66mlのNMP溶液(4ml)を順次加え、室温で16時間振とうした。反応液を除き、樹脂をDMFで3回、エタノールで3回、DCMで3回、NMPで3回洗浄した。得られた樹脂にNMP 7mlを加え、ピリジン1.49mlのNMP溶液(7ml)、及び無水酢酸1.46mlのNMP溶液7mlを加えた。室温で2時間振とう後反応液を除き、DMFで3回、エタノールで3回、DCMで3回洗浄した。得られた樹脂は減圧下に乾燥した。

### 工程2 脱Fmoc反応

上記の樹脂に20%ビペリジンDMF溶液42mlを加え、5分間振とうした。反応液を除いたのち、再度20%ビペリジンDMF溶液42mlを加え、15分間振とうした。反応液を除いたのち、樹脂をDMFで3回、エタノールで3回、DCMで3回洗浄し、再びDMFで3回洗浄した。

### 工程3 アシリル化・アミド反応

工程2で得られた樹脂に、シクロプロパンジカルボン酸1.96gのDMF溶液(12ml)、HOAt 2.05gのDMF溶液(17ml)、DIC 2.29mlを順次加えた。室温で3時間半振とうした後に反応溶液を除き、樹脂をDMFで3回、DCMで3回洗浄し、DMFで再度3回洗浄した。ジメチルアミンの2M-THF溶液(7.57ml)をDMF 12mlで希釈した溶液を加え、H

OAt 2. 05 g 及び DIC 2. 29 ml の DMF 溶液 (17 ml) を加え、室温で 15 時間振とうした。反応液を除去した後、DMF で 3 回、エタノールで 3 回、DCM で 3 回洗浄した。得られた樹脂は減圧下に乾燥した。

#### 工程 4 ニトロ基の還元

工程 3 で得られた樹脂を塩化第二スズ・二水和物の 2 M - DMF 溶液 50 ml 中、室温で 3 時間反応した。反応溶液を除き、DMF、エタノール、DCM でそれぞれ 3 回ずつ洗浄した。得られた樹脂は減圧下に乾燥した。

#### 工程 5 アシル化反応

工程 4 で得られた樹脂 40. 0 mg に 5-クロロ-2-(メチルチオ) ピリミジン-4-カルボン酸 13. 5 mg の DMF 溶液 (200  $\mu$ L)、PyBOP 34. 3 mg の DMF 溶液 (157  $\mu$ L)、HOEt 14. 9 mg の DMF 溶液 (157  $\mu$ L)、DIEA 23. 0  $\mu$ l の DMF 溶液 (157  $\mu$ L) を順次加え、室温で 23 時間振とうした。反応溶液を除き、樹脂を DMF、エタノール、DCM でそれぞれ 3 回ずつ洗浄した。

#### 工程 6 脱樹脂

工程 5 で得られた樹脂に、95% トリフルオロ酢酸水溶液 (1 ml) を加え 1 時間振とうしたのちに、濾過した。樹脂に、さらに 95% トリフルオロ酢酸水溶液 (1 ml) を加え 1 時間振とうした後に、濾過した。濾液を併せて濃縮し、逆相 HPLC [Waters 社 Symmetry C18 カラム (5  $\mu$ m; 19 mm  $\phi$  x 50 mm)、展開溶媒：水、アセトニトリル (TFA 0. 05%)] で精製し 4. 8 mg の目的化合物を得た。

MS (ESI ポジティブ) : 506

( $C_{22}H_{24}ClN_5O_5S$  : 505)

実施例 86 ~ 89、106 ~ 107

各実施例に対応する化合物は、実施例 85 の工程 5 に於いて 5-クロロ-2-

メチルチオ) ピリミジン-4-カルボン酸の代わりに対応するカルボン酸を用いることにより、実施例85と同様にして合成した。なお、表2-1におけるD、E、K、Lは下記一般式(1-2)中の置換基である。表2-1参照。

実施例90 N-[1-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)シクロプロパン-1-イルカルボニル]-4-{[2,6-ジクロロフェニル]カルボニル]アミノ}-L-フェニルアラニン  
の合成

#### 工程1 アシル化反応

実施例85の工程4で得られた樹脂51.2mgにピリジン12.2μLのDCM溶液(250μL)、及び2,6-ジクロロベンゾイルクロライド13.5μLのDCM溶液(200μL)を加えた。室温で15時間振とうした後、反応溶液を除きDMF、エタノール、DCMでそれぞれ3回ずつ洗浄した。

#### 工程2 脱樹脂

工程1で得られた樹脂に95%トリフルオロ酢酸水溶液(800μL)を加え、1時間攪拌したのちに濾過した。樹脂に、さらに95%トリフルオロ酢酸水溶液(600μL)を加え1時間攪拌した後に濾過した。濾液を併せて濃縮し、逆相HPLC [Waters社Symmetry C18カラム(5μM; 19mmφ×50mm)、展開溶媒：水、アセトニトリル(TFA 0.05%)]で精製し5.4mgの目的化合物を得た。

MS (ESIポジティブ) : 492, 494, 496

[C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>C<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 491, 493, 495]

実施例91 N-[2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-2-エチル-ブタノイル]-4-{[(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ}-L-フェニルアラニンの合成

#### 工程1 アシル化・アミド反応

実施例9 4の工程2と同様にして得られた樹脂（乾燥重量49.8mg）にビリジン11.7μLのDCM溶液（250μL）、及び2,6-ジクロロベンゾイルクロライド12.9μLのDCM溶液（200μL）を加えた。室温で15時間振とうした後、反応溶液を除きDMF、エタノール、DCMでそれぞれ3回ずつ洗浄した。

## 工程2 脱樹脂

工程1で得られた樹脂に95%トリフルオロ酢酸水溶液（800μL）を加え、1時間振とうしたのちに、濾過した。樹脂に、さらに95%トリフルオロ酢酸水溶液（600μL）を加え、1時間攪拌した後に、濾過した。濾液を併せて濃縮し、逆相HPLC [Waters社Symmetry C18カラム(5μm; 19mmφ×50mm)、展開溶媒：水、アセトニトリル(TFA 0.05%)]で精製し2.5mgの目的化合物を得た。

MS (ESIポジティブ) : 548, 550, 552

[C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>C<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> : 547, 549, 551]

実施例9 2 N-(2-ピロリジン-1-イルカルボニル-2-エチル-ブタノイル)-4-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボニルアミノ-L-フェニルアラニンの合成

実施例9 1の工程1に於いて、2,6-ジクロロベンゾイルクロライドの代わりに2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロライドを用いることにより、実施例9 1と同様にして合成した。なお、表2-1におけるD、E、K、Lは下記一般式(1-2)中の置換基である。表2-1参照

MS (ESIポジティブ) : 566

[C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> : 565]

実施例9 3、95~99、110~111、477

各実施例に対応する化合物は、実施例9 4の工程3に於いて、5-クロロ-2-

(メチルチオ) ピリミジン-4-カルボン酸の代わりに対応するカルボン酸を用いることにより、実施例9-4と同様にして合成した。なお、表2-1におけるD、E、K、Lは下記一般式(1-2)中の置換基である。表2-1参照。

実施例9-4 N-[2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-2-エチルーブタノイル]-4-( { [5-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)-L-フェニルアラニンの合成

### 工程1 アシル化・アミド反応

実施例8-5の工程1と同様にして得られた樹脂(乾燥重量1.52g)に20%ビペリジンDMF溶液15mlを加え、5分間振とうした。反応液を除いたのち、再度20%ビペリジンDMF溶液15mlを加え、15分間攪拌した。反応液を除いたのち、樹脂をDMF、エタノール、DCM、及びNMPで3回ずつ洗浄した。ジエチルマロン酸680mg及びHOAt 1.74gのNMP溶液(6ml)を氷冷し、氷冷下にDIC 1.98mlのNMP溶液(1ml)を加えた。氷冷下に30分攪拌した後、室温で30分攪拌し、不溶物を濾去した。濾液を先に得られた樹脂に加え、室温で16時間攪拌した。反応溶液を除き樹脂をDMFで3回、DCMで3回、NMPで3回洗浄した。この樹脂に、ピロリジン4-93μlのNMP溶液(3ml)、HOAt 810mg及びDIC 910μlのNMP溶液(3ml)を順次加え、室温で16時間反応させた。反応溶液を除き、DMF、エタノール、DCMでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。

### 工程2 ニトロ基の還元

工程1で得られた樹脂を塩化第二スズ・二水和物の1.73M溶液(NMP:EtOH=20:1)21ml中、室温で3時間反応した。反応溶液を除き、DMF、エタノール、DCMでそれぞれ3回ずつ洗浄した。得られた樹脂は減圧下に乾燥した。

### 工程3 アシル化反応

工程2で得られた樹脂50.8mgに5-クロロ-2-(メチルチオ)ヒリミジン-4-カルボン酸18.1mgのDMF溶液(180μL)、PyBOP 46.0mgのDMF溶液(141μL)、HOBt 19.9mgのDMF溶液(141μL)、DIEA 30.8uLのDMF溶液(141μL)を順次加え、室温で15時間振とうした。反応溶液を除きDMF、エタノール、DCMでそれぞれ3回ずつ洗浄した。

#### 工程4 脱樹脂

工程3で得られた樹脂に95%トリフルオロ酢酸水溶液(800μL)を加え、1時間振とうしたのちに、濾過した。樹脂に、さらに95%トリフルオロ酢酸水溶液(600μL)を加え、1時間攪拌した後に、濾過した。濾液を併せて濃縮し、逆相HPLC [Waters社Symmetry C18カラム(5μm; 19mmφx50mm)、展開溶媒:水、アセトニトリル(TFA 0.05%)]で精製し6.6mgの目的化合物を得た。

MS (ESIポジティブ) : 562

[C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>C<sub>1</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S : 561]

#### 実施例108-109

各実施例に対応する化合物は、実施例90の工程1に於いて、2,6-ジクロロベンゾイルクロライドの代わりに対応するカルボン酸クロライドを用いることにより、実施例90と同様にして合成した。なお、表2-1におけるD、E、K、Lは下記一般式(1-2)中の置換基である。表2-1参照。

実施例478 N-[2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-2-エチル-ブタノイル]-4-( { [5-クロロ-2-(メチルスルフィニル)ヒリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)-L-フェニルアラニンの合成

#### 工程1

実施例94の工程3で得られた樹脂に、1.2当量の3-クロロ過安息香酸(DC

M溶液)を加え、室温で1.5時間振とうした。反応液を除いたのち、DMFで3回、エタノールで3回、DCMで3回洗浄した。

### 工程2

得られた樹脂に、95%トリフルオロ酢酸水溶液(1ml)を加え1時間攪拌したのちに、濾過した。樹脂に、さらに95%トリフルオロ酢酸水溶液(1ml)を加え1時間攪拌した後に、濾過した。濾液を併せて濃縮し、逆相HPLC(Waters社Symmetry C18カラム(5uM; 19mmφx50mm)、展開溶媒：水ーアセトニトリル(TFA 0.05%)で精製し目的化合物を得た。

MS (ESIポジティブ) : 578 [MH]<sup>+</sup>

(ESIネガティブ) : 576 [M-H]<sup>-</sup>、690 [M+TFA-H]<sup>-</sup>

[C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>C<sub>1</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S; 577]

実施例479 N-[2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-2-エチルーブタノイル]-4-({[5-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)-L-フェニルアラニンの合成

### 工程1

実施例94の工程3で得られた樹脂に、5当量の3-クロロ過安息香酸(DCM溶液)を用いて反応を行った。反応液を除いた後、DMFで3回、エタノールで3回、DCMで3回洗浄した。

### 工程2

得られた樹脂に、95%トリフルオロ酢酸水溶液(1ml)を加え1時間攪拌したのちに、濾過した。樹脂に、さらに95%トリフルオロ酢酸水溶液(1ml)を加え1時間攪拌した後に、濾過した。濾液を併せて濃縮し、逆相HPLC(Waters社Symmetry C18カラム(5uM; 19mmφx50mm)、展開溶媒：水ーアセトニトリル(TFA 0.05%)で精製し目的化合物を得た。

MS (ESIポジティブ) : 594 [MH]<sup>+</sup>

(ESIネガティブ) : 592 [M-H]<sup>-</sup>、706 [M+TFA-H]<sup>-</sup>  
 [C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>C<sub>1</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S ; 593]

実施例480 N-[2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-2-エチル-ブタノイル]-4-[ ( {5-クロロ-2-[ (4-メトキシベンジル)アミノ]ピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]-L-フェニルアラニンの合成

#### 工程1

実施例479の工程1で得られた樹脂に、p-メトキシベンジルアミン(3当量)のDMSO溶液を加え、室温で20時間振とうした。反応液を除いた後、DMFで3回、エタノールで3回、DCMで3回洗浄した。

#### 工程2

得られた樹脂に、95%トリフルオロ酢酸水溶液(1ml)を加え1時間攪拌したのちに、濾過した。樹脂に、さらに95%トリフルオロ酢酸水溶液(1ml)を加え1時間攪拌した後に、濾過した。濾液を併せて濃縮し、逆相HPLC(Waters社Symmetry C18カラム(5μm; 19mmφ×50mm)、展開溶媒：水-アセトニトリル(TFA 0.05%) )で精製し目的化合物を得た。

MS (ESIポジティブ) : 651 [MH]<sup>+</sup>

(ESIネガティブ) : 649 [M-H]<sup>-</sup>、763 [M+TFA-H]<sup>-</sup>  
 [C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>C<sub>1</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> ; 650]

#### 実施例481-484

各実施例に対応する化合物は、実施例480の工程1に於いて、p-メトキシベンジルアミンの代わりに対応するアミンを用いることにより、実施例480と同様にして合成した。なお、表2-1における D、E、K、Lは下記一般式(1-2)中の置換基である。表2-1参照。

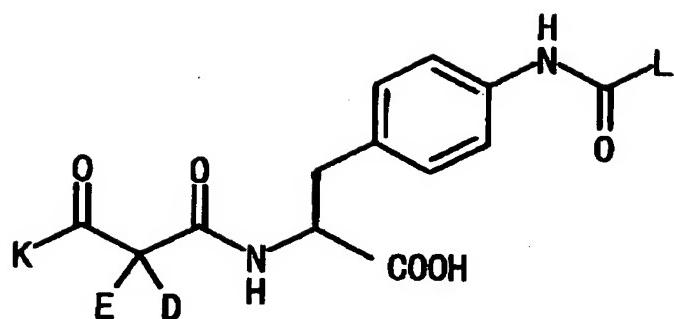
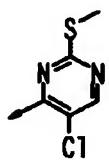


表2-1

| 実施例 | D  | E                                 | K                 | L                                | MS実測値 (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|----|-----------------------------------|-------------------|----------------------------------|--------------------------|
| 8 5 | -  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | Me <sub>2</sub> N | 部分構造 5                           | 5 0 6                    |
| 8 6 | -  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | Me <sub>2</sub> N | 2-Chloro-4,5-difluorophenyl      | 4 9 4                    |
| 8 7 | -  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | Me <sub>2</sub> N | 5-Bromo-2-Chlorophenyl           | 5 3 6                    |
| 8 8 | -  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | Me <sub>2</sub> N | 2,5-Dibromophenyl                | 5 8 1                    |
| 8 9 | -  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | Me <sub>2</sub> N | 2-Bromo-5-methoxyphenyl          | 5 3 2                    |
| 9 0 | -  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | Me <sub>2</sub> N | 2,6-Dichlorophenyl               | 4 9 2, 4 9 4, 4 9 6      |
| 9 1 | Et | Et                                | Pyrrolidino       | 2,6-Dichlorophenyl               | 5 4 8, 5 5 0, 5 5 2      |
| 9 2 | Et | Et                                | Pyrrolidino       | 2-Trifluoromethyl-5-fluorophenyl | 5 6 5                    |

|       |                                    |                   |             |                                    |              |
|-------|------------------------------------|-------------------|-------------|------------------------------------|--------------|
| 9 3   | Et                                 | Et                | Pyrrolidino | 部分構造 6                             | 5 6 4        |
| 9 4   | Et                                 | Et                | Pyrrolidino | 部分構造 5                             | 5 6 2        |
| 9 5   | Et                                 | Et                | Pyrrolidino | 2-Chloro-4,5-difluorophenyl        | 5 5 0        |
| 9 6   | Et                                 | Et                | Pyrrolidino | 5-Bromo-2-Chlorophenyl             | 5 9 3        |
| 9 7   | Et                                 | Et                | Pyrrolidino | 2-Nitrophenyl                      | 5 2 5        |
| 9 8   | Et                                 | Et                | Pyrrolidino | 2,5-Dibromophenyl                  | 6 3 8        |
| 9 9   | Et                                 | Et                | Pyrrolidino | 2-Bromo-5-methoxyphenyl            | 5 8 8        |
| 1 0 6 | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> — | Me <sub>2</sub> N |             | 部分構造 6                             | 5 0 8        |
| 1 0 7 | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> — | Me <sub>2</sub> N |             | 2-Nitrophenyl                      | 4 6 9        |
| 1 0 8 | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> — | Me <sub>2</sub> N |             | 2-Fluoro-6-(trifluoromethyl)phenyl | 5 1 0        |
| 1 0 9 | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> — | Me <sub>2</sub> N |             | 2,6-Difluorophenyl                 | 4 6 0        |
| 1 1 0 | Et                                 | Et                | Pyrrolidino | 部分構造 7                             | 5 3 9        |
| 1 1 1 | Et                                 | Et                | Pyrrolidino | 部分構造 8                             | 5 8 1        |
| 4 7 7 | Et                                 | Et                | Pyrrolidino | 部分構造 8—1                           | 6 0 6, 6 0 8 |
| 4 7 8 | Et                                 | Et                | Pyrrolidino | 部分構造 8—2                           | 5 7 8        |
| 4 7 9 | Et                                 | Et                | Pyrrolidino | 部分構造 8—3                           | 5 9 4        |
| 4 8 0 | Et                                 | Et                | Pyrrolidino | 部分構造 8—4                           | 6 5 1        |
| 4 8 1 | Et                                 | Et                | Pyrrolidino | 部分構造 8—5                           | 5 8 5        |
| 4 8 2 | Et                                 | Et                | Pyrrolidino | 部分構造 8—6                           | 5 9 9        |
| 4 8 3 | Et                                 | Et                | Pyrrolidino | 部分構造 8—7                           | 5 7 3        |
| 4 8 4 | Et                                 | Et                | Pyrrolidino | 部分構造 8—8                           | 5 4 5        |

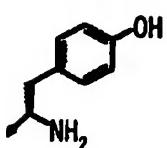
部分構造 5



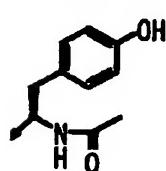
部分構造 6



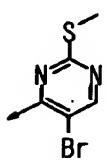
部分構造 7



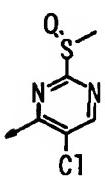
部分構造 8



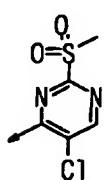
部分構造 8-1



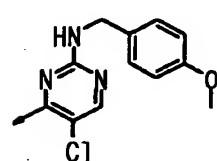
部分構造 8-2



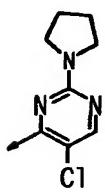
部分構造 8-3



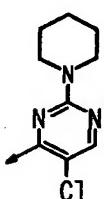
部分構造 8-4



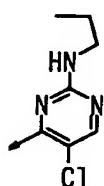
部分構造 8-5



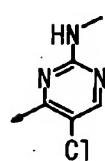
部分構造 8-6



部分構造 8-7



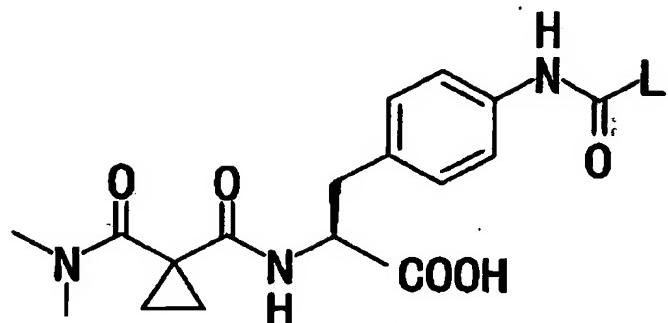
部分構造 8-8



### 実施例 112-260

各実施例に対応する化合物は、実施例 8-5 の工程 5 に於いて、5-クロロ-2-（メチルチオ）ピリミジン-4-カルボン酸の代わりに対応するカルボン酸を用いることにより、実施例 8-5 と同様にして合成し、HPLC による精製は行わずに化合物を得た。但し、L が無置換アミノ基を有する化合物に関しては、Boc 基で保護されたアミノ基を有する対応するアミノカルボン酸を用いて反応を行

った。なお、表2-1-1におけるLは下記一般式(1-2-1)中の置換基である。



(1-2-1)

(表 2・1・1)

| 実施例 | L-C(=O)  | MS 実測値 (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|--|---------------------------|
| 112 | 2-Methyl-2-butenoyl                                    | 402                       |
| 113 | 1-Cyclohexene carbonyl                                 | 428                       |
| 114 | $\alpha$ -Ethyl-m-nitrocinnamoyl                       | 523                       |
| 115 | 1-Phenyl-1-cyclopropanecarbonyl                        | 464                       |
| 116 | 1-Methylcyclopropane-1-carbonyl                        | 402                       |
| 117 | 2,2-Dichloro-1-methylcyclopropanecarbonyl              | 470                       |
| 118 | 2,2-Dimethyl-3-(2,2-dimethylvinyl)cyclopropanecarbonyl | 470                       |
| 119 | 9-Fluorenone-1-carbonyl                                | 526                       |
| 120 | 5-Methyl-2-(trifluoromethyl)-3-furoyl                  | 496                       |
| 121 | 1-Phenyl-5-(trifluoromethyl)pyrazole-4-carbonyl        | 558                       |
| 122 | 1-Methyl-5-nitropirazole-4-carbonyl                    | 473                       |
| 123 | 4-Bromo-1-ethyl-3-methylpyrazole-5-carbonyl            | 536                       |
| 124 | 3-(2-Chlorophenyl)-5-methylisoxazole-4-carbonyl        | 539                       |
| 125 | 2,4-Dimethylthiazole-5-carbonyl                        | 459                       |
| 126 | 2-(1,4-Benzodioxan-2-yl)thiazole-4-carbonyl            | 565                       |
| 127 | 4,5-Dichloro-isothiazole-3-carbonyl                    | 499                       |
| 128 | 5-Bromo-2-furoyl                                       | 492                       |
| 129 | 2-Furoyl   | 414                       |
| 130 | 5-Nitro-2-furoyl                                       | 459                       |
| 131 | 3-Methyl-2-thenoyl                                     | 444                       |
| 132 | 3-Chloro-4-isoproylsulphonyl-5-methylthio-2-thenoyl    | 616                       |
| 133 | 4-Methoxy-3-thenoyl                                    | 460                       |
| 134 | 5-Methoxyindole-2-carbonyl                             | 493                       |
| 135 | Benzothiazole-6-carbonyl                               | 481                       |

(表2-1-1つづき)

|      |  |     |
|------|--|-----|
| 136. | <b>8-Quinolinecarbonyl</b>                         | 475 |
| 137. | <b>5,6-Dichloronicotinoyl</b>                      | 493 |
| 138. | <b>5-Bromonicotinoyl</b>                           | 503 |
| 139. | <b>6-Chloropyridine-2-carbonyl</b>                 | 459 |
| 140. | <b>2H-Pyran-2-one-5-carbonyl</b>                   | 442 |
| 141. | <b>2-(Methylthio)benzoyl</b>                       | 470 |
| 142. | <b>2-Phenylbenzoyl</b>                             | 500 |
| 143. | <b>2-Ethoxybenzoyl</b>                             | 468 |
| 144. | <b>3-(Chloromethyl)benzoyl</b>                     | 472 |
| 145. | <b>4-Diethylaminobenzoyl</b>                       | 495 |
| 146. | <b>4-Bromo-2-methylbenzoyl</b>                     | 516 |
| 147. | <b>4-Cyclohexylbenzoyl</b>                         | 506 |
| 148. | <b>4-Phenoxybenzoyl</b>                            | 516 |
| 149. | <b>2,3,6-Trimethoxybenzoyl</b>                     | 514 |
| 150. | <b>2,6-Dimethoxy-3-nitrobenzoyl</b>                | 529 |
| 151. | <b>2,5-Difluorobenzoyl</b>                         | 460 |
| 152. | <b>3-Aminosulfonyl-4-chlorobenzoyl</b>             | 537 |
| 153. | <b>3,4-Dichlorobenzoyl</b>                         | 492 |
| 154. | <b>4-Methyl-3-nitrobenzoyl</b>                     | 483 |
| 155. | <b>4-Dimethylamino-3,5-dinitrobenzoyl</b>          | 557 |
| 156. | <b>DL-2-[4-(Trifluoromethoxy)phenoxy]propanoyl</b> | 552 |

## (表2-1-1つづき)

|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 157 | Crotonoyl                                     | 388 |
| 158 | trans-2-Ethoxycarbonyl-acryloyl               | 446 |
| 159 | 2-Thiopheneacryloyl                           | 456 |
| 160 | 3,4-Dichlorocinnamoyl                         | 518 |
| 161 | 4-Methylcinnamoyl                             | 464 |
| 162 | o-Chlorocinnamoyl                             | 484 |
| 163 | 3-Fluorocinnamoyl                             | 468 |
| 164 | 1-(4-Chlorobenzyl)pyrrolidin-2-one-4-carbonyl | 555 |
| 165 | L-Pyroglutamyl                                | 431 |
| 166 | Thioprolyl                                    | 435 |
| 167 | Tryptophyl                                    | 506 |
| 168 | Phenylglycyl                                  | 453 |
| 169 | Lys-(Cl-Z)-                                   | 616 |
| 170 | Arg(Tos)-                                     | 630 |
| 171 | Tyr(2-Br-Z)-                                  | 695 |
| 172 | Asp(OcHex)-                                   | 517 |
| 173 | His(DNP)-                                     | 623 |
| 174 | (2-Naphthoxy)acetyl                           | 504 |
| 175 | p-(Trifluoromethyl)phenylacetyl               | 506 |
| 176 | 2-Iodophenylacetyl                            | 564 |
| 177 | 3,4-Dichlorophenylacetyl                      | 506 |

## (表2・1・1つづき)

|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 178 | (4-Fluorophenylthio)acetyl  | 488 |
| 179 | (3-Acetyl-2-methyl-5-oxo-2-pyrrolin-4-yl)acetyl                   | 499 |
| 180 | Vinylacetyl   | 388 |
| 181 | 3-[1,2-Dihydro-2-oxo-3-(trifluoromethyl)-pyrid-1-yl]propionyl     | 537 |
| 182 | 3-(2-Benzoxazolin-2-on-3-yl)propionyl                             | 509 |
| 183 | (5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)acetyl                              | 519 |
| 184 | 3-(2-Methyl-4-nitroimidazol-1-yl)propionyl                        | 501 |
| 185 | 3-(Methoxycarbonyl)propionyl                                      | 434 |
| 186 | (3,4-Methylenedioxy)phenylacetyl                                  | 482 |
| 187 | R-(+)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -(trifluoromethyl)phenylacetyl | 536 |
| 188 | 5-Chlorobicyclo[2.2.1]hept-2-en-5-endo-carbonyl                   | 474 |
| 189 | 5-Hydroxy-2-indolecarbonyl  | 479 |
| 190 | Indole-2-carbonyl   | 463 |
| 191 | 5-Methoxyindole-2-carbonyl  | 493 |
| 192 | 2-Thenoyl   | 430 |
| 193 | 3-Bromo-2-thenoyl   | 508 |
| 194 | 5-Carboxy-2-thenoyl   | 474 |
| 195 | 5-Methyl-2-thenoyl  | 444 |
| 196 | 4-Methoxy-3-thenoyl   | 460 |

## (表2-1-1 つづき)

|     |                              |     |
|-----|------------------------------|-----|
| 197 | Picolinoyl                   | 425 |
| 198 | 5-Carboxypicolinoyl          | 469 |
| 199 | 6-Carboxypicolinoyl          | 469 |
| 200 | Nicotinoyl                   | 425 |
| 201 | 2-Chloronicotinoyl           | 459 |
| 202 | 2,6-Dimethoxynicotinoyl      | 485 |
| 203 | 6-Chloronicotinoyl           | 459 |
| 204 | 6-Methylnicotinoyl           | 439 |
| 205 | 2-Chloroisonicotinoyl        | 459 |
| 206 | 3-Carboxypyrazine-2-carbonyl | 470 |
| 207 | Benzoyl                      | 424 |
| 208 | N-Phenylanthraniloyl         | 515 |
| 209 | 2-Bromobenzoyl               | 502 |
| 210 | 2-Fluorobenzoyl              | 442 |
| 211 | 2-Hydroxybenzoyl             | 440 |
| 212 | 2-Iodobenzoyl                | 550 |
| 213 | o-Anisoyl                    | 454 |
| 214 | o-Toluoyl                    | 438 |
| 215 | 2-Phenoxybenzoyl             | 516 |

## (表2-1-1つづき)

|     |                          |     |
|-----|--------------------------|-----|
| 216 | 2-Benzoylbenzoyl         | 528 |
| 217 | 3-Nitrobenzoyl           | 469 |
| 218 | m-Bromobenzoyl           | 502 |
| 219 | 3-Fluorobenzoyl          | 442 |
| 220 | m-Hydroxybenzoyl         | 440 |
| 221 | m-Iodobenzoyl            | 550 |
| 222 | 3-Nitrobenzoyl           | 469 |
| 223 | m-Anisoyl                | 454 |
| 224 | 3-Formylbenzoyl          | 452 |
| 225 | 3-Cyanobenzoyl           | 449 |
| 226 | 3-Carboxybenzoyl         | 468 |
| 227 | m-Toluoyl                | 438 |
| 228 | 3-Dimethylaminobenzoyl   | 467 |
| 229 | 3-Methoxycarbonylbenzoyl | 482 |
| 230 | 3-Phenoxybenzoyl         | 516 |
| 231 | 4-Dimethylaminobenzoyl   | 467 |
| 232 | 4-Isopropylbenzoyl       | 466 |
| 233 | 4-Phenylbenzoyl          | 500 |
| 234 | 4-(Chloromethyl)benzoyl  | 472 |

## (表 2-1-1 つづき)

|     |                               |     |
|-----|-------------------------------|-----|
| 235 | 4-(Dihydroxyboryl)benzoyl     | 468 |
| 236 | 4-Iodobenzoyl                 | 550 |
| 237 | p-Anisoyl                     | 454 |
| 238 | 4-Formylbenzoyl               | 452 |
| 239 | (p-Trifluoromethoxy)benzoyl   | 508 |
| 240 | (p-Trifluoromethyl)benzoyl    | 492 |
| 241 | 4-Acetamidobenzoyl            | 481 |
| 242 | 4-Acetylbenzoyl               | 466 |
| 243 | p-Ethylbenzoyl                | 452 |
| 244 | 4-(Methoxycarbonyl)benzoyl    | 482 |
| 245 | 4-Vinylbenzoyl                | 450 |
| 246 | 4-Isopropylbenzoyl            | 466 |
| 247 | 2-Methyl-3-nitrobenzoyl       | 483 |
| 248 | 2,6-Dimethoxy-3-nitrobenzoyl  | 529 |
| 249 | 2,4-Dimethylbenzoyl           | 452 |
| 250 | 2-Methoxy-4-methylthiobenzoyl | 500 |
| 251 | 5-Bromosalicyloyl             | 518 |
| 252 | 5-Chlorosalicyloyl            | 474 |
| 253 | 5-Formylsalicyloyl            | 468 |
| 254 | 5-Methoxy-2-nitrobenzoyl      | 499 |
| 255 | 3-Bromo-4-methylbenzoyl       | 516 |
| 256 | 3-Iodo-4-methylbenzoyl        | 564 |
| 257 | 4-Methoxy-3-nitrobenzoyl      | 499 |
| 258 | 3-Methoxy-4-nitrobenzoyl      | 499 |
| 259 | 4-Methyl-3-nitrobenzoyl       | 483 |
| 260 | 3,4-Dimethoxybenzoyl          | 484 |

## 実施例 100～103、261、263～273、476

以下の化合物は、それぞれ対応するジカルボン酸、アミン、アルキルプロミドを用い実施例 94 の工程 1～2、および、実施例 262 と同様の工程を経ることで合成した。なお、表 2-2 における D、E、L は下記一般式 (1-3) 中の

置換基である。また、実施例 261、実施例 273においては、実施例 262における工程 2 のアルキル化を行わずに、工程 3 により脱樹脂化して合成した。

実施例 262 N-[1-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)シクロプロパン-1-イルカルボニル]-4-[1-アリル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル]-L-フェニルアラニンの合成

#### 工程 1 ウレア化および閉環によるキナゾリジン-1,4-ジオン環の構築

実施例 94 の工程 1~2 と同様の方法で 1,1-シクロプロパンジカルボン酸とピロリジンにより得られた樹脂 2 g を、メチル-2-イソシアネートベンゾエート (1.92 g)、NMP (32 ml) 溶液中にて 16 時間反応させた後、反応溶液を除き、DMF、DCM でそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄した。その後、20% ピペリジンの DMF 溶液を樹脂に加えて 1 時間反応させた、反応溶液を除き、DMF、DCM でそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄し、減圧下乾燥させた。

#### 工程 2 アルキル化

工程 1 で得られた樹脂 20 mg に、アリルブロマイド (0.75 mmol)、1,8-クラウン-6 (30 mg)、NMP (1 ml)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35 mg) を加えて 3 日間反応させた後、反応溶液を除き、DMF、水、DMF、ジクロロメタンでそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄し、減圧下乾燥させた。

#### 工程 3 脱樹脂

工程 3 で得られた樹脂を 95% トリフルオロ酢酸水溶液で 1 時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧にて濃縮した。その後、水 0.2 ml とアセトニトリル 0.2 ml を加えて凍結乾燥を行った。

MS (ESI ポジティブ) : 531

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> : 530

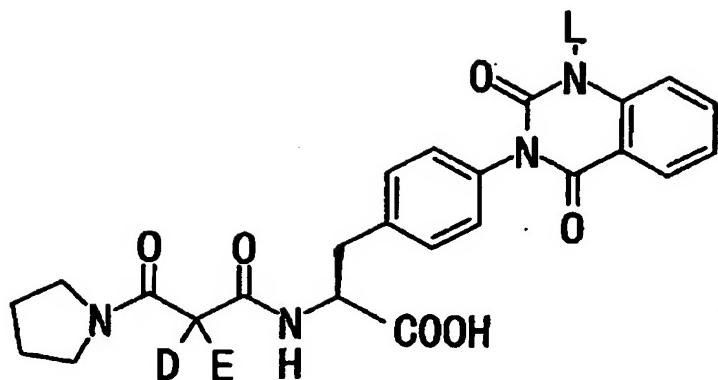


表2-2

| 実施例   | D                                   | E  | L                              | MS実測値 (MH <sup>+</sup> ) |
|-------|-------------------------------------|----|--------------------------------|--------------------------|
| 2 6 1 | Et                                  | Et | hydrogen                       | 521                      |
| 2 6 2 | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |    | Allyl                          | 530                      |
| 2 6 3 | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |    | 2,6-difluorobenzyl             | 617                      |
| 2 6 4 | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |    | 4-pyrrolidinophenacyl          | 678                      |
| 2 6 5 | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |    | 2,6-dichlorobenzyl             | 649                      |
| 2 6 6 | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |    | 4-nitrobenzyl                  | 625                      |
| 2 6 7 | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |    | phenylthioethyl                | 627                      |
| 2 6 8 | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |    | 2,4-bis(trifluoromethyl)benzyl | 717                      |
| 2 6 9 | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |    | cyanomethyl                    | 530                      |
| 2 7 0 | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |    | cinnamyl                       | 607                      |
| 2 7 1 | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |    | 2-naphthylmethyl               | 631                      |

|     |                                    |                       |                       |     |
|-----|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----|
| 272 | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> — | methoxycarbonylmethyl | 563                   |     |
| 273 | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> — | hydrogen              | 491                   |     |
| 100 | Et                                 | Et                    | 2-naphthylmethyl      | 661 |
| 101 | Et                                 | Et                    | cinnamyl              | 637 |
| 102 | Et                                 | Et                    | 2-propynyl            | 559 |
| 103 | Et                                 | Et                    | methoxycarbonylmethyl | 593 |
| 476 | Et                                 | Et                    | Methyl                | 535 |

実施例 274 N-(2-ピロリジン-1-イルカルボニル-2-エチル-ブタノイル)-4-[4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル]-L-フェニルアラニンの合成

#### 工程1 樹脂の調製

実施例94 工程1～2の方法で得られた樹脂1gを2-ニトロ安息香酸クロリド(3.15ml)、2,6-ルチジン(2.8ml)、NMP(24ml)と16時間反応させた後、反応溶液を除き、DCM、DMFでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。SnCl<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O(10g)、NMP(21ml)、エタノール(1.1ml)と16時間反応させた後、反応溶液を除き、DMF、DCMでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。

#### 工程2 脱樹脂

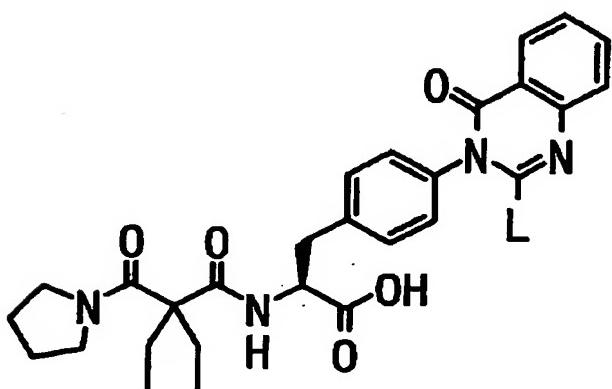
工程1で得られた樹脂20mgをトリメチルオルソフォルメート(0.6ml)、酢酸(50μl)NMP(0.6ml)で50°Cにて16時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧にて濃縮した。その後、水0.2mlとアセトニトリル0.2mlを加えて凍結乾燥を行った。

MS(ESIポジティブ) : 505

[C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> : 504]

実施例 275~278

以下の化合物は、対応するオルソフォルメートを用い実施例274と同様の工程を経ることで合成した。なお、表2-2-1における Lは下記一般式(1-3-1)中の置換基である。



(1-3-1)

(表2-2-1)

| 実施例 | L      | MS 実測値 (MH+) |
|-----|--------|--------------|
| 274 | H      | 505          |
| 275 | Me     | 519          |
| 276 | MeO    | 535          |
| 277 | propyl | 547          |
| 278 | Phe    | 581          |

実施例 279 N-[1-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)シクロプロパン-1-イルカルボニル]-4-{(7aS)-1,3-ジオキソテトラヒドロ-1H-ピロロ[1,2-C]イミダゾール-2(3H)-イル}-L-フェニルアラニンの合成

#### 工程1 樹脂の調製

実施例85工程1～4の方法で得られた樹脂20mgをFmoc-Pro-OH.O. 3mol、PyBOP 156mg、HOBt 68mg、DIEA 105μlと16時間反応させた後、DMF、DCMでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。20%ビペリジンのDMF溶液と1時間反応させた後、反応溶液を除き、DMF、DCMでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。カルボニルジイミダゾール49mgのDCM溶液(3ml)と30分反応させた後、反応溶液を除き、無水DCMで5回洗浄し、DCM(2ml)中、3時間反応させた。反応溶液を除き、DCMで3回樹脂を洗浄し減圧下乾燥させた。

#### 工程2 脱樹脂

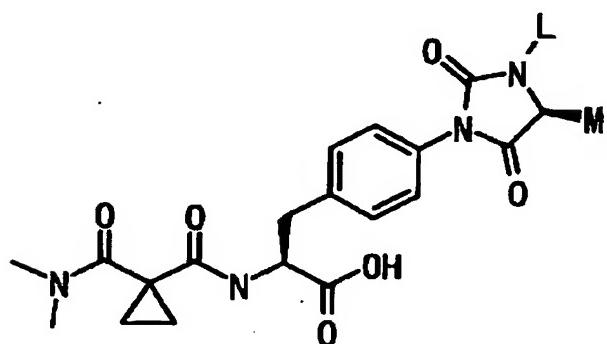
工程1で得られた樹脂20mgを95%トリフルオロ酢酸水溶液で1時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧にて濃縮した。その後、水(0.2ml)とアセトニトリル(0.2ml)を加えて凍結乾燥を行った。

MS (ESI ポジティブ) : 443

[C 22H26N4O6 : 442]

## 実施例 280~282、458

以下の化合物は、対応するアミノ酸を用い実施例279と同様の工程を経ることで合成した。なお、表2-2-2における L、Mは下記一般式（1-3-2）中の置換基である。



(1-3-2)

(表2-2-2)

| 実施例 | L  | M                | MS 実測値 (MH+) |
|-----|--|------------------|--------------|
| 279 | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - |                  | 443          |
| 280 | H  | Cyclohexylmethyl | 499          |
| 281 | H  | Benzyl           | 493          |
| 282 | H  | Methyl           | 417          |
| 458 | H  | Isopropyl        | 445          |

実施例 283 N-[1-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)シクロプロパン-1-イルカルボニル]-O-(2-シクロペンチルエチル)-L-チロシンの合成

#### 工程 1 樹脂の調製

Wangレジン(0.89mmol/g)2.0gをNMPで1回洗浄した後、樹脂にFmoc-Tyr(2-Chlorotriyl)-OH 2.5g、2,6-ジクロロベンゾイルクロリド0.5ml、ビリジン0.5mlのDMF溶液(20ml)を加え、室温で16時間振とうした。余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、DCMで3回、DMFで2回洗浄した。得られた樹脂は20%ビペリジンのDMF溶液で室温で1時間処理し、溶媒を除いた後、DMF、DCMで各3回ずつ洗浄して減圧下乾燥させた。

#### 工程 2 アシリ化反応

工程1で得られた樹脂100mgを1,1-シクロプロパンジカルボン酸20.0mg、HOAt 210mg、DIC 240μl、DMF 2.0ml溶液中で室温で16時間反応させた。反応溶液を除き樹脂を無水のDMFで5回洗浄した。次に、ジメチルアミンのTHF 2M溶液3.0ml、HOAt 480mg、DIC 520μlのDMF 4.0ml溶液中で16時間反応させた。反応溶液を除き、DMF、DCMでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄して減圧下乾燥させた。

#### 工程 3 2-クロロトリル基の除去

工程2で得られた樹脂全量をDCMで3回洗浄した後、DCM 5.7ml、TFA 60μl、TIPS 900μlの混合溶液で2分間の処理を3回行った。さらに、DCMで5回洗浄して減圧下乾燥させた。

#### 工程 4 光延反応

工程3で得られた樹脂20mgを、TMAD 103mg、PPh3 157mg、DCM 1.6ml、シクロペンタンエタノール69μlと16時間反応させ

た後、反応溶液を除き、D C M、D M F、D C Mでそれぞれ2回ずつ樹脂を洗浄して減圧下乾燥させた。

### 工程5 脱樹脂

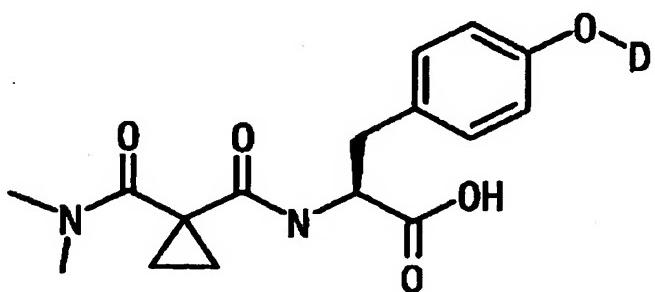
工程4で得られた樹脂を95%トリフルオロ酢酸水溶液で1時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧にて濃縮した。その後、水0.2mlとアセトニトリル0.2mlを加えて凍結乾燥を行った。

M S (E S I ポジティブ) : 417

[C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> : 416]

### 実施例284～298

以下の化合物は、対応するアルコールを用い実施例284と同様の工程を経ることで合成した。なお、表2-2-3におけるDは下記一般式(1-3-3)中の置換基である。



(1-3-3)

(表2-2-3)

| 実施例 D                      | MS 実測値 (MH+) |
|----------------------------|--------------|
| 2 8 3 2-cyclopentylethyl   | 417          |
| 2 8 4 ethyl                | 349          |
| 2 8 5 cyclopentyl          | 389          |
| 2 8 6 cyclohexylmethyl     | 417          |
| 2 8 7 cycloheptyl          | 417          |
| 2 8 8 propinyl             | 359          |
| 2 8 9 3-phenoxybenzyl      | 503          |
| 2 9 0 pyridin-3-ylmethyl   | 412          |
| 2 9 1 pyridin-2-ylmethyl   | 412          |
| 2 9 2 2-phenethyl          | 425          |
| 2 9 3 3-pyridin-3-ylpropyl | 440          |
| 2 9 4 2-thiophen-2-ylethyl | 431          |
| 2 9 5 2-(benzyloxy)ethyl   | 456          |
| 2 9 6 2-(2-naphthyl)ethyl  | 475          |
| 2 9 7 2-indanyl            | 437          |
| 2 9 8 cyclobutylmethyl     | 389          |

実施例 299 N-[1-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)シクロプロパン-1-イルカルボニル]-4-フェニル-L-フェニルアラニンの合成

#### 工程1 樹脂の調製

Wangレジン (0.89mmol/g) 1.4gをDMFで1回洗浄した後、樹脂にFmoc-Phe(4-I)-OH 2.5g、2,6-ジクロロベンゾイルクロリド0.66ml、ピリジン1.3mlのDMF溶液(25ml)を加え、室温で16時間振とうした。余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、DCMで3回、DMFで2

回洗浄した。得られた樹脂は 20% ビペリジンの DMF 溶液で室温で 1 時間処理し、溶媒を除いた後、DMF、DCM で各 3 回ずつ洗浄し減圧下で乾燥した。さらに実施例 283 の工程 2 と同様にアシル化を行った。

### 工程 2 鈴木反応

工程 1 で得られた樹脂 (20 mg) をフェニルボロン酸 (0.015 mmol) 、 PdCl<sub>2</sub> (dppf) 、 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.015 mmol) 、 TEA (0.75 ml) 、 DMF (1.05 ml) 溶液中で 80°C で 24 時間反応させた。反応溶液を除き樹脂を無水の DMF で 8 回、 DCM で 3 回洗浄し減圧下乾燥させた。

### 工程 3 脱樹脂

工程 2 で得られた樹脂を 95% トリフルオロ酢酸水溶液 (1.5 ml) で 1 時間処理した後、ろ液を減圧にて濃縮し、逆相 HPLC [Inertsil ODS カラム、展開溶媒：水、アセトニトリル (TFA 0.05%) ] にて精製し 0.7 mg の目的化合物を得た。

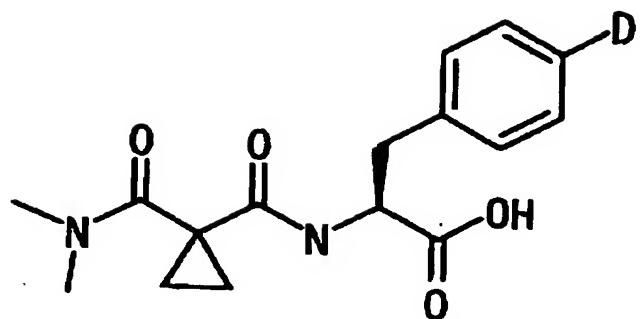
MS (ESI ポジティブ) : 381

[C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> : 380]

### 実施例 300 ~ 306

以下の化合物は、対応するボロン酸を用い実施例 299 と同様の工程を経ることで合成した。

なお、表 2-2-4 における D は下記一般式 (1-3-4) 中の置換基である。



(1-3-4)

(表 2 - 2 - 4 )

| 実施例   | D                 | MS 実測値 (MH <sup>+</sup> ) |
|-------|-------------------|---------------------------|
| 2 9 9 | phenyl            | 381                       |
| 3 0 0 | 2-benzofuranyl    | 421                       |
| 3 0 1 | 2-thiophenyl      | 387                       |
| 3 0 2 | 3-pyridyl         | 382                       |
| 3 0 3 | 2-benzothiophenyl | 437                       |
| 3 0 4 | 2-methoxyphenyl   | 411                       |
| 3 0 5 | 2-methylphenyl    | 395                       |
| 3 0 6 | 2-chlorophenyl    | 415                       |

実施例 105 N-[3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチル-3-オキソプロパノイ  
ル]-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンの合成

工程 1 4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル塩  
酸塩の合成

Boc-Tyr-OMe 15.1g を塩化メチレン70mlに溶解し、ビリジンを20.6ml加えた後  
、0°Cにて無水トリフルオロメタンスルホン酸9.41mlを滴下した。0°Cで1時間攪  
拌後、塩化メチレン100mlに希釈した。これを飽和塩化アンモニウム水溶液(100  
ml)、水(100ml×2)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し  
た後、減圧濃縮し、目的化合物21.9g(100%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ=1.43 (9H, s), 3.05 (1H, dd, J=6.6, 14.0 Hz), 3.19  
(1H, dd, J=5.7, 14.0 Hz), 3.73 (3H, s), 4.59-4.65 (1H, m), 5.03 (1H, d,  
J=6.9 Hz), 7.20-7.27 (4H, m)

上記で得られた化合物9.80gをアルゴン雰囲気下DME170mlに溶解し、炭酸カリ  
ウム12.6g、2,6-dimethoxyphenylboronic acid 5.01g、tetrakis(triphenylphosp  
hine)palladium(0)2.65gを加えた。70°Cにて6時間攪拌した後、水150mlに溶解し  
、酢酸エチル(150ml×3)で抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで  
乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精  
製し目的化合物8.64g(91%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ=1.55 (9H, s), 3.09-3.16 (2H, m), 3.72 (6H, s), 3.74  
(3H, s), 4.59-4.66 (1H, m), 5.01-5.06 (1H, m), 6.65 (2H, d, J=8.7 Hz),  
7.15-7.30 (5H, m)

上記で得られた化合物8.64gを4N 塩酸／酢酸エチル溶液(100ml)に溶解し4  
時間攪拌した。沈殿した結晶をろ別し酢酸エチルで洗浄した。得られた結晶を乾

燥し目的とする4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエス  
テル塩酸塩を白色結晶として7.01g (96%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ=3.47 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.71 (6H, s), 3.81 (3H, s),  
4.43 (1H, t, J=5.4 Hz), 6.63 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24-7.35 (5H, m), 8.73  
(2H, br s)

MS (ESI ポジティブ) : 316

[C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> · HCl : 315 36.5]

## 工程 2 アシリ化反応

工程 1で得られた4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチル  
エステル塩酸塩35.2mgを1滴のDIEAを加えたDCM(1ml)に溶解し、3-(dimethylamino)2,2-dimethyl-3-oxopropanoic acid 23.7 mg、PS-carbodiimide (1.1  
5mol/g, 174mg)のDCM懸濁液(1ml)に滴下した。室温で一晩攪拌した後、ろ  
別し、漏斗上を塩化メチレンで良く洗浄した。ろ液と洗液を合わせ減圧濃縮した  
後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し目的化合物23.1mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ=1.23 (3H, s), 1.41 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.81 (3H,  
s), 2.85 (1H, dd, J=10.1, 14.3 Hz), 3.30 (1H, dd, J=4.4, 14.3 Hz), 3.71  
(6H, s), 3.76 (3H, s), 4.86-4.94 (1H, m), 5.77 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.64  
(2H, d, J=8.0 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.22-7.30 (3H, m)

## 工程 3 脱メチル化反応

工程 2で得られた化合物23.1mgをメタノール-THFの混合溶媒1mlに溶解し、水  
酸化リチウム25.6mgを水0.5mlに溶解させ、加えた。室温で3時間攪拌後、1N水  
酸化ナトリウム水溶液(10ml)に希釈しDCM10mlで2回洗浄した。水層を1N塩  
酸でpH2に調整し、DCM10mlで3回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナト  
リウムで乾燥した後、減圧濃縮した。白色粉として目的化合物18.6 mg (83 %)を  
取得した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ=1.31 (3H, s), 1.41 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.99 (1H, dd, J=10.5, 14.3 Hz), 3.40 (1H, dd, J=4.5, 14.3 Hz), 3.70 (6H, s), 4.89-4.97 (1H, m), 6.41 (1H, br s), 6.64 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.22-7.30 (5H, m)

MS (ESIポジティブ) : 443

[C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> : 442]

実施例307 N-[2-エチル-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ブタノイル]-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンの合成

#### 工程1 HOAtエステルの合成

ジエチルマロン酸640mg、HOAt1.63gをNMP10mlに溶解し、DICD1.86mlを加えた。室温で1.5時間攪拌した後、4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩704mg、DIEA0.35mlを溶解したNMP溶液5mlを滴下した。さらに2時間攪拌し、反応溶液を酢酸エチル100mlに希釈した。これを飽和食塩水(100ml×2)、水100mlで順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し目的化合物を1.15g (100%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ=0.91 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.15 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.18-2.32 (4H, m), 3.07 (1H, dd, J=7.2, 13.1 Hz), 3.29 (1H, dd, J=5.4, 13.1 Hz), 3.69 (6H, s), 3.75 (3H, s), 4.95-5.02 (1H, m), 6.64 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.16-7.30 (5H, m), 7.46 (1H, dd, J=4.5, 8.4 Hz), 7.72 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.44 (1H, dd, J=1.5, 8.4 Hz), 8.71 (1H, dd, J=1.5, 4.5 Hz)

#### 工程2 N-[2-エチル-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ブタノイル]-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルの合成

工程1で得られた化合物 57.5mg をNMP 3mlに溶解し、ピロリジン9.88μlを加えた。30分攪拌後、1N塩酸水溶液10mlに希釈し、酢酸エチル(10ml×3)で

抽出した。有機層を合わせ、水(10ml×3)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製しN-[2-エチル-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ブタノイル]-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル38.2mg(75%)を得た。

1H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ=0.61(3H, t, J=7.5 Hz), 0.75(3H, t, J=7.5 Hz), 1.64-2.00(8H, m), 2.91(1H, dd, J=9.5, 14.0 Hz), 3.09-3.14(1H, m), 3.21(1H, dd, J=4.8, 14.0 Hz), 3.29-3.35(1H, m), 3.41-3.49(2H, m), 3.71(6H, s), 3.74(3H, s), 4.82-4.89(1H, m), 6.05(1H, d, J=7.5 Hz), 6.64(1H, d, J=8.7 Hz), 7.16(2H, d, J=8.1 Hz), 7.24-7.29(3H, m)

MS(ESIポジティブ) : 511

[C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> : 510]

### 工程3 脱メチル化反応

実施例105 工程3と同様の操作を行い、目的化合物を得た。

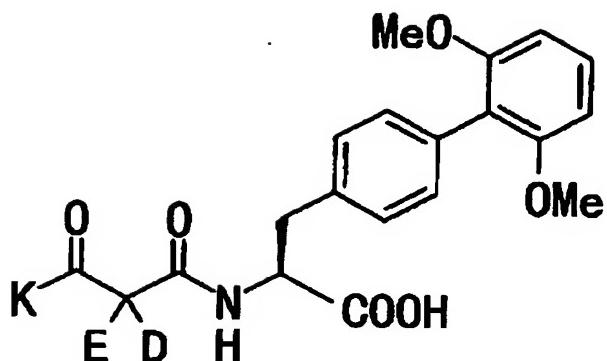
1H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ=0.59(3H, t, J=7.5 Hz), 0.74(3H, t, J=7.5 Hz), 1.74-2.00(8H, m), 2.99(1H, dd, J=9.5, 14.2 Hz), 3.09-3.17(1H, m), 3.31(1H, dd, J=4.8, 14.2 Hz), 3.28-3.48(1H, m), 3.40-3.48(2H, m), 3.70(6H, s), 4.82-4.89(1H, m), 6.55(1H, d, J=6.9 Hz), 6.63(1H, d, J=8.7 Hz), 7.21-7.29(5H, m)

MS(ESIポジティブ) : 497

[C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> : 496]

### 実施例104、308～342

以下の化合物は適切な試薬を用い、実施例307と同様の工程にて合成した。  
なお、表2-3におけるD, E, Kは下記一般式(1-4)中の置換基である。



(1-4)

表 2-3

| 実施例 | D  | E            | K  | MS実測値(MH <sup>+</sup> ) |
|-----|----|--------------|--|-------------------------|
| 104 | Et | Et           | dimethylamino                            | 471                     |
| 105 | Me | Me           | dimethylamino                            | 443                     |
| 307 | Et | Et           | pyrrolidin-1-yl                          | 497                     |
| 308 | Et | Et           | 3R-3-hydroxypyrrolidin-1-yl              | 513                     |
| 309 | Et | Et           | 3R-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl      | 540                     |
| 310 | Et | Et           | 3S-3-(acetylamino)pyrrolidin-1-yl        | 554                     |
| 311 | Et | Et           | 3R-3-(acetylamino)pyrrolidin-1-yl        | 554                     |
| 312 | Et | Et           | (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl | 524                     |
| 313 | Et | methoxyethyl | 3R-3-hydroxypyrrolidin-1-yl              | 543                     |
| 314 | Et | Et           | ethyl(methyl)amino                       | 485                     |

|     |    |    |                                    |     |
|-----|----|----|------------------------------------|-----|
| 315 | Et | Et | diethylamino                       | 499 |
| 316 | Et | Et | tert-butylamino                    | 499 |
| 317 | Et | Et | piperidin-1-yl                     | 511 |
| 318 | Et | Et | morpholin-4-yl                     | 513 |
| 319 | Et | Et | azepan-1-yl                        | 525 |
| 320 | Et | Et | benzyl(methyl)amino                | 547 |
| 321 | Et | Et | (2-methoxyethyl)amino              | 501 |
| 322 | Et | Et | (2-hydroxyethyl)methylamino        | 501 |
| 323 | Et | Et | (3-hydroxypropyl)amino             | 501 |
| 324 | Et | Et | (4-hydroxybutyl)amino              | 515 |
| 325 | Et | Et | (2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino | 515 |
| 326 | Et | Et | 3-hydroxypiperidin-1-yl            | 527 |
| 327 | Et | Et | 4-hydroxypiperidin-1-yl            | 527 |
| 328 | Et | Et | (4-hydroxycyclohexyl)amino         | 541 |
| 329 | Et | Et | 3-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl    | 541 |
| 330 | Et | Et | (2-methoxybenzyl)amino             | 563 |
| 331 | Et | Et | (3-methoxybenzyl)amino             | 563 |
| 332 | Et | Et | (4-methoxybenzyl)amino             | 563 |
| 333 | Et | Et | (2-phenoxyethyl)amino              | 563 |
| 334 | Et | Et | (2-furylmethyl)amino               | 523 |
| 335 | Et | Et | (pyridin-2-ylmethyl)amino          | 534 |
| 336 | Et | Et | (pyridin-3-ylmethyl)amino          | 534 |
| 337 | Et | Et | (pyridin-4-ylmethyl)amino          | 534 |
| 338 | Et | Et | (pyrazin-2-ylmethyl)amino          | 535 |
| 339 | Et | Et | [3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]amino  | 551 |

|     |    |    |                                      |     |
|-----|----|----|--------------------------------------|-----|
| 340 | Et | Et | [3-2-oxopyrrolidin-1-yl]propyl]amino | 568 |
| 341 | Et | Et | (2-hydroxycyclohexyl)amino           | 541 |
| 342 | Et | Et | dimethylamino                        | 471 |

実施例343 N-[1-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)シクロプロパン-1-イルカルボニル]-4-[(2-メチルフェニルスルホニル)アミノ]-L-フェニルアラニンの合成

実施例85の工程1～4と同様に得られた樹脂120mgを2-メチルベンゼンスルホニルクロリド200mg、2,6-ルチジン400μl、ジクロロメタン2ml溶液中、0°Cで24時間反応させた。反応溶液を除き樹脂をジクロロメタン、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。得られた樹脂は100%トリフルオロ酢酸で1時間処理し、樹脂をろ別した。得られた液を濃縮し、逆相HPLC (SYMMETRY 19\*50mm 移動相水：アセトニトリルそれぞれ0.1%TFA入り)にて、精製し、2.0mgの目的化合物を得た。

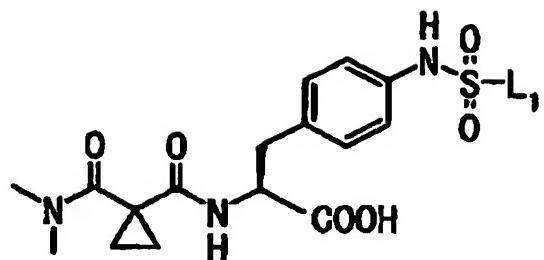
MS (ESIポジティブ) : 474

[C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S : 473]

#### 実施例344～362

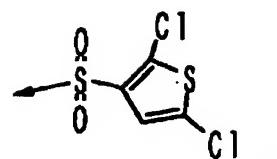
この実施例のスルホンアミド(一般式1-5, 1-6)は、それぞれ対応するスルホニルクロリドを用い、実施例343と同様にして合成した。

なお、表2-4中のL1、表2-5におけるL2,L3,L4,L5,L6は、それぞれ下記一般式(1-5, 1-6)中の置換基である。

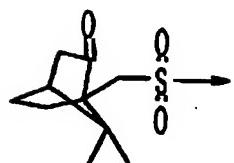


(表2-4)

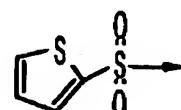
| 実施例   | L 1 - S O 2 -                           | MS 実測値 (MH+) |
|-------|---|--------------|
| 3 4 4 | 2-Bromobenzenesulfonyl                  | 539          |
| 3 4 5 | 2-(Methoxycarbonyl)benzenesulfonyl      | 518          |
| 3 4 6 | 5-Bromo-2-methoxybenzenesulfonyl        | 569          |
| 3 4 7 | 2,4,6-Triisopropylbenzenesulfonyl       | 586          |
| 3 4 8 | Quinoline-8-sulfonyl                    | 511          |
| 3 4 9 | Dansyl                                  | 553          |
| 3 5 0 | 2-Acetamido-4-methyl-5-thiazolesulfonyl | 538          |
| 3 5 1 | 5-Bromo thiophene-2-sulfonyl            | 545          |
| 3 5 2 | 部分構造 9                                  | 534,536      |
| 3 5 3 | 部分構造 10                                 | 534          |
| 3 5 4 | 部分構造 11                                 | 466          |



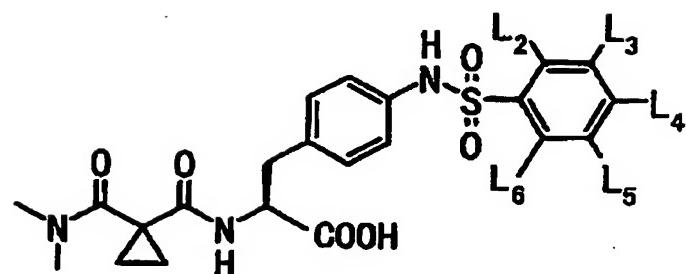
部分構造 9



部分構造 10



部分構造 11



(1-6)

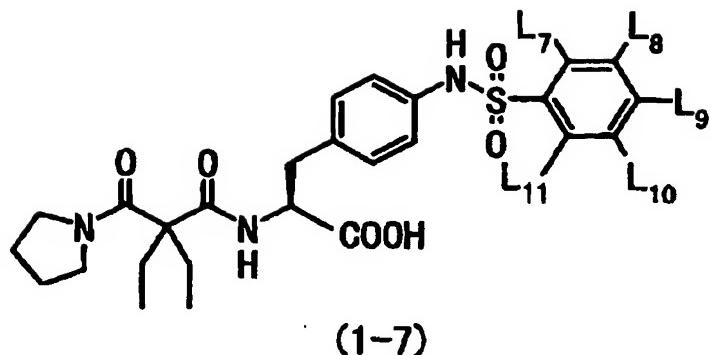
(表2-5)

| 実施例   | L 2 | L 3 | L 4 | L 5 | L 6 | MS 実測値(MH+) |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-------------|
| 3 5 5 | Me  | H   | Me  | H   | Me  | 502         |
| 3 5 6 | CF3 | H   | H   | H   | H   | 528         |
| 3 5 7 | Cl  | H   | H   | H   | Cl  | 528,530,532 |
| 3 5 8 | OMe | H   | Me  | H   | H   | 504         |
| 3 5 9 | OMe | H   | OMe | H   | H   | 520         |
| 3 6 0 | H   | CF3 | H   | H   | H   | 528         |
| 3 6 1 | CN  | H   | H   | H   | H   | 485         |
| 3 6 2 | Me  | H   | H   | NO2 | H   | 519         |

## 実施例363～379

この実施例の化合物カルボン酸一般式（1-7）は、実施例85の工程3において、アミンとしてピロリジンを用い、実施例343と同様にして、それぞれ対応するスルホニルクロリドを用い、合成した。

なお、表2-6中L7,L8,L9,L10,L11は、それぞれ下記一般式（1-7）中の置換基である。



(表2-6)

| 実施例 | L 7 | L 8 | L 9 | L 10            | L 11 | MS 実測値(MH <sup>+</sup> ) |
|-----|-----|-----|-----|-----------------|------|--------------------------|
| 363 | OMe | H   | H   | Br              | H    | 625                      |
| 364 | Br  | H   | H   | H               | H    | 595                      |
| 365 | Cl  | Cl  | Cl  | H               | H    | 618                      |
| 366 | Me  | Me  | OMe | H               | Me   | 588                      |
| 367 | Me  | H   | Cl  | Me              | H    | 578                      |
| 368 | Me  | Me  | H   | Me              | Me   | 572                      |
| 369 | Me  | Me  | Me  | Me              | Me   | 586                      |
| 370 | Cl  | H   | Cl  | Cl              | H    | 618                      |
| 371 | Cl  | H   | Cl  | H               | Cl   | 618                      |
| 372 | Me  | Cl  | H   | H               | H    | 564                      |
| 373 | Cl  | H   | H   | Cl              | H    | 584                      |
| 374 | Cl  | H   | H   | H               | H    | 550                      |
| 375 | Cl  | Cl  | H   | H               | H    | 584                      |
| 376 | Cl  | H   | Cl  | H               | H    | 584                      |
| 377 | Me  | H   | H   | F               | H    | 548                      |
| 378 | F   | H   | H   | H               | H    | 534                      |
| 379 | Me  | H   | H   | NO <sub>2</sub> | H    | 575                      |

実施例 380 N-[1-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)シクロプロパン-1-イルカルボニル]-4-(エチル{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)-L-フェニルアラニンの合成

この実施例の化合物は、4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリドを用い実施例343と同様の工程を経ることで対応するスルホンアミド樹脂を得た。この樹脂30mgにエチルプロミド200μl、炭酸カリウム600mg、NMP1mlを加え、この溶液を35°Cで24時間振とうした。反応溶液を除き樹脂をDCM、NMP、DCMでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。得られた樹脂はトリフルオロ酢酸で1時間処理し、樹脂をろ別した。得られた液を濃縮し、精製せずに目的化合物を得た。

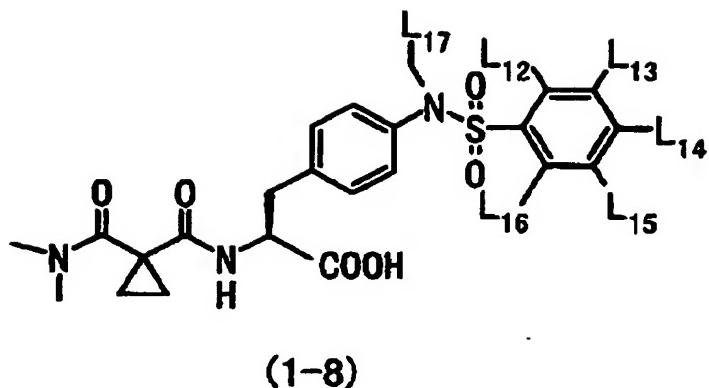
MS (ESIポジティブ) : 556

[C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S : 555]

実施例 381～390

この実施例のカルボン酸(一般式1-8)は、それぞれ対応するスルホニルクロリドを用い実施例343と同様の工程を経ることで対応するスルホンアミド樹脂を得た。この樹脂30mgに対応するプロミド200μl、炭酸カリウム600mg、NMP1mlを加え、この溶液を35°Cで24時間振とうした。反応溶液を除き樹脂をDCM、NMP、DCMでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。得られた樹脂はトリフルオロ酢酸で1時間処理し、樹脂をろ別した。得られた液を濃縮し、精製せずに目的化合物を得た。

なお、表2-7のL12,L13,L14,L15,L16,L17下記一般式(1-8)中の置換基である。



(表 2-7)

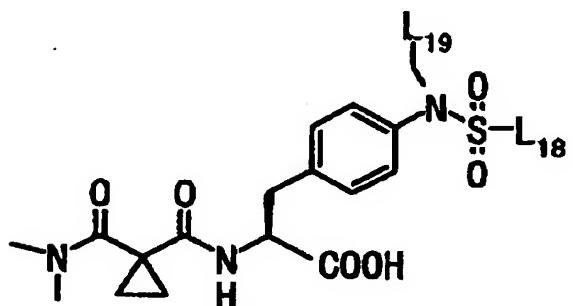
| 実施例 | L12 | L13 | L14             | L15 | L16 | L17                   | MS 実測値(MH <sup>+</sup> ) |
|-----|-----|-----|-----------------|-----|-----|-----------------------|--------------------------|
| 381 | H   | H   | CF <sub>3</sub> | H   | H   | CN                    | 567                      |
| 382 | H   | H   | tBu             | H   | H   | CN                    | 555                      |
| 383 | H   | H   | Cl              | H   | H   | CN                    | 534                      |
| 384 | H   | H   | Me              | H   | H   | CN                    | 513                      |
| 385 | H   | H   | Ph              | H   | H   | CN                    | 575                      |
| 386 | H   | H   | CF <sub>3</sub> | H   | H   | 2-CN-Ph               | 643                      |
| 387 | H   | H   | CF <sub>3</sub> | H   | H   | CH <sub>2</sub> CH    | 568                      |
| 388 | H   | H   | CF <sub>3</sub> | H   | H   | 2-Cl-Ph               | 653                      |
| 389 | H   | H   | CF <sub>3</sub> | H   | H   | 2-NO <sub>2</sub> -Ph | 663                      |
| 390 | H   | H   | CF <sub>3</sub> | H   | H   | 2,6-DiCl-Ph           | 687                      |

## 実施例 391～397

この実施例のカルボン酸（一般式 1-9）は、それぞれ対応するスルホニルクロリドを用い実施例 343 と同様の工程を経ることで対応するスルホンアミド樹脂

を得た。この樹脂30mgに対応するプロミド200μl、炭酸カリウム600mg、NMP1mlを加え、この溶液を35°Cで24時間振とうした。反応溶液を除き樹脂をジクロロメタン、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。得られた樹脂はトリフルオロ酢酸で1時間処理し、樹脂をろ別した。得られた液を濃縮し、精製せずに目的化合物を得た。

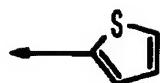
なお、表2-8におけるL18,L19は、下記一般式(1-9)中の置換基である。



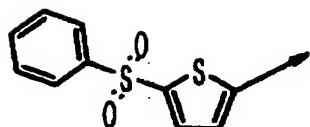
(1-9)

(表2-8)

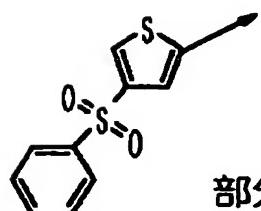
| 実施例 | L18        | L19     | MS 実測値(MH <sup>+</sup> ) |
|-----|------------|---------|--------------------------|
| 391 | Et         | CN      | 451                      |
| 392 | 2-Naphthyl | CN      | 549                      |
| 393 | 1-Naphthyl | CN      | 549                      |
| 394 | Benzyl     | 2-CN-Ph | 589                      |
| 395 | 部分構造 12    | CN      | 466                      |
| 396 | 部分構造 13    | 2-CN-Ph | 645                      |
| 397 | 部分構造 14    | Et      | 721                      |



部分構造12



部分構造13



部分構造14

実施例398 N-[1-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)シクロプロパン-1-イルカルボニル]-4-[{4-[ジエチルアミノ]カルボニル}-2-ニトロフェニル]アミノ)-L-フェニルアラニンの合成

この実施例のカルボン酸は、実施例85の工程4と同様にニトロ基を還元して得られたアニリン構造を持つ樹脂30mgに4-フルオロー-5-ニトロ安息香酸200mgを加え、DMSO500μl、45°Cで48時間反応させた。反応溶液を除き樹脂をDCM、NMP、DCMでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。得られた樹脂は、実施例85の工程5中のアミド結合の合成と同様にして、ジエチルアミンと作用させた。得られた樹脂をトリフルオロ酢酸で1時間処理し、樹脂をろ別した。得られた液を濃縮し、精製せずに目的化合物を得た。

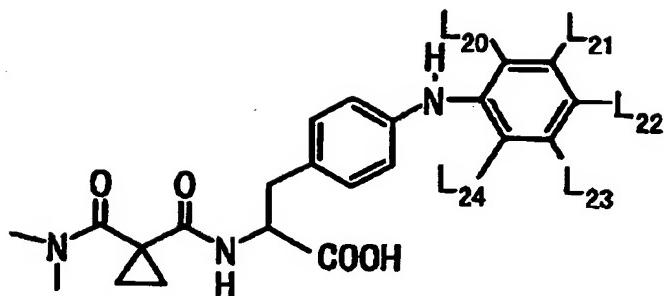
MS (ESIポジティブ) : 540

[C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> : 539]

実施例399～410

この実施例のカルボン酸（一般式1-10）は、実施例398の合成と同様にして、対応する安息香酸と対応するアミン、あるいは、ベンゼン誘導体のみを用いアミンは使用せずに合成した。

なお、表2-9中L20,L21,L22,L23,L24は、それぞれ下記一般式1-10中の置換基である。



(1-10)

(表 2-9)

| 実施例   | L 20                | L 21            | L 22                          | L 23 | L 24                | MS 実測値(MH <sup>+</sup> ) |
|-------|---------------------|-----------------|-------------------------------|------|---------------------|--------------------------|
| 3 9 8 | NO <sub>2</sub>     | H               | Et <sub>2</sub> NCO           | H    | H                   | 540                      |
| 3 9 9 | NO <sub>2</sub>     | H               | H                             | H    | Et <sub>2</sub> NCO | 540                      |
| 4 0 0 | NO <sub>2</sub>     | H               | 2-Et <sub>2</sub> NCO-Benzoyl | H    | H                   | 589                      |
| 4 0 1 | Et <sub>2</sub> NCO | H               | NO <sub>2</sub>               | H    | H                   | 540                      |
| 4 0 2 | Et <sub>2</sub> NCO | H               | H                             | H    | NO <sub>2</sub>     | 540                      |
| 4 0 3 | NO <sub>2</sub>     | H               | 1-Pyrrolidinyl-CO             | H    | H                   | 538                      |
| 4 0 4 | NO <sub>2</sub>     | H               | N-Benzyl-N-MethylaminoCO-     | H    | H                   | 588                      |
| 4 0 5 | H                   | CF <sub>3</sub> | NO <sub>2</sub>               | H    | H                   | 509                      |
| 4 0 6 | H                   | Me              | NO <sub>2</sub>               | H    | H                   | 455                      |
| 4 0 7 | H                   | NO <sub>2</sub> | NO <sub>2</sub>               | H    | H                   | 486                      |
| 4 0 8 | Cl                  | H               | NO <sub>2</sub>               | H    | H                   | 476                      |
| 4 0 9 | CF <sub>3</sub>     | H               | NO <sub>2</sub>               | H    | H                   | 509                      |
| 4 1 0 | Me                  | H               | NO <sub>2</sub>               | H    | H                   | 455                      |

実施例 4 1 1 N-[1-(N,N-ジメチルアミノカルボニル) シクロプロパン-1-イルカルボニル]-4-{[(1,1'-ビフェニル-2-イルアミノ)カルボノチオイル]アミノ}-L-フェニルアラニンの合成

この実施例のカルボン酸は、実施例 8 5 の工程 4 と同様にニトロ基を還元して得

られたアニリン構造を持つ樹脂30mgに2-フェニルフェニルイソチオシアネート200μlを加え、DCM500μl、25°Cで24時間反応させた。反応溶液を除き樹脂をDCM、NMP、DCMでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。反応液を除いて得られた樹脂をトリフルオロ酢酸で1時間処理し、樹脂をろ別した。得られた液を濃縮し、精製せずに目的化合物を得た。

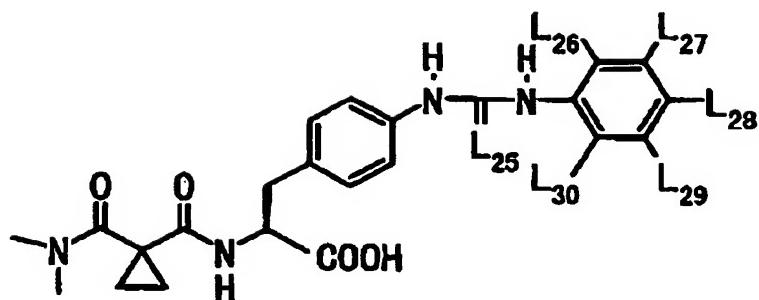
MS (ESIポジティブ) : 531

[C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S : 530]

#### 実施例412～428

この実施例のカルボン酸（一般式1-11）は、実施例411の合成と同様にして、対応するイソシアネートあるいは、イソチオシアネートを用い、合成した。特に、表2-10中の実施例423から425の化合物は、4-フルオロ-3-ニトロベンゼンイソシアネートを用い、実施例426から428の化合物は2-フルオロ-5-ニトロベンゼンイソシアネートを用いて、それぞれ、ウレアを合成後に、DMSO500μl、対応するアミン100ulを加えて、45°Cで48時間反応させた後に、実施例411と同様にして、トリフルオロ酢酸で1時間処理し、樹脂をろ別後、得られた液を濃縮し、精製せずに目的化合物を得た。

なお、表2-10中L25,L26,L27,L28,L29,L30は、それぞれ下記一般式1-11中の置換基である。



(表2-10)

| 実施例   | L25 | L26                    | L27             | L28                    | L29             | L30 | MS 実測値(MH <sup>+</sup> ) |
|-------|-----|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|-----|--------------------------|
| 4 1 1 | S   | H                      | H               | H                      | H               | ph  | 531                      |
| 4 1 2 | S   | Cl                     | H               | H                      | H               | H   | 489                      |
| 4 1 3 | S   | Cl                     | H               | H                      | CF <sub>3</sub> | H   | 557                      |
| 4 1 4 | S   | CN                     | H               | H                      | H               | H   | 480                      |
| 4 1 5 | S   | Br                     | H               | H                      | Br              | H   | 613                      |
| 4 1 6 | S   | Cl                     | H               | Cl                     | H               | H   | 524, 526                 |
| 4 1 7 | S   | Et                     | H               | H                      | H               | Et  | 511                      |
| 4 1 8 | S   | MeO                    | H               | MeO                    | H               | H   | 515                      |
| 4 1 9 | S   | NO <sub>2</sub>        | H               | H                      | H               | H   | 500                      |
| 4 2 0 | O   | H                      | CN              | H                      | H               | H   | 464                      |
| 4 2 1 | O   | C1                     | H               | H                      | H               | C1  | 508                      |
| 4 2 2 | O   | H                      | H               | I                      | H               | H   | 565                      |
| 4 2 3 | O   | H                      | NO <sub>2</sub> | Et <sub>2</sub> N      | H               | H   | 555                      |
| 4 2 4 | O   | H                      | NO <sub>2</sub> | 1-Pyrrolidinyl         | H               | H   | 553                      |
| 4 2 5 | O   | H                      | NO <sub>2</sub> | N-Benzyl-N-methylamino | H               | H   | 603                      |
| 4 2 6 | O   | Et <sub>2</sub> N      | H               | H                      | NO <sub>2</sub> | H   | 555                      |
| 4 2 7 | O   | 1-Pyrrolidinyl         | H               | H                      | NO <sub>2</sub> | H   | 553                      |
| 4 2 8 | O   | N-Benzyl-N-methylamino | H               | H                      | NO <sub>2</sub> | H   | 603                      |

**実施例429 N-[1-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)シクロプロパン-1-イルカルボニル]-4-[エチル(2-ニトロベンジル)アミノ]-L-フェニルアラニンの合成**

この実施例のカルボン酸は、実施例85の工程4と同様にニトロ基を還元して得られたアニリン構造を持つ樹脂1.3gに2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド2.24gを加え、2,6-ルチジン2.3ml、DCM30ml中25°Cで48時間反応させた。反応溶液を除き樹脂をDCM、NMP、DCMでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。実施例380と同様に、この樹脂30mgにエチルヨージドを200μl、炭酸カリウム600mg、NMP1mlを加え、この溶液を35°Cで24時間振とうした。反応溶液を除き樹脂をDCM、NMP、DCMでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。得られた樹脂を30mgにDBU 200μl、2-メルカプトエタノール400μl、NMP 500μlを加え、24時間、室温で振とうした。続いて、反応溶液を除き樹脂をDCM、NMP、DCMでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。この樹脂に2-ニトロベンジルプロミドを200μlとジイソプロピルエチルアミン500μlとNMP500μlを加え、80°Cで24時間反応させた。続いて、反応溶液を除き樹脂をDCM、NMP、DCMでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。得られた樹脂は10%トリフルオロ酢酸で1時間処理し、樹脂をろ別した。得られた液を濃縮し、精製せずに目的化合物を得た。

MS (ESIポジティブ) : 483

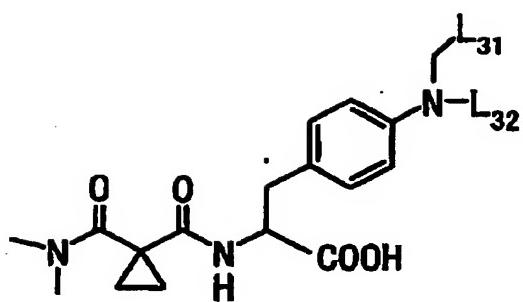
[C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> : 482]

**実施例430～444**

この実施例のカルボン酸（一般式1-12）は、実施例429の合成と同様にして、対応するプロミドあるいは、クロリドあるいは、ヨージドを用い、合成した。なお、実施例430、431、432、441は、実施例429の2回目のアルキル化処理を行わないで、実施例429と同様に樹脂から切り出して目的物を

得た。

なお、表2-11中L31,L32は、それぞれ下記一般式(1-12)中の置換基である。



(1-12)

(表2-11)

| 実施例   | L31                      | L32                | MS実測値 (MH+) |
|-------|--------------------------|--------------------|-------------|
| 4 3 0 | 2-MePh                   | H                  | 536         |
| 4 3 1 | 3-NO <sub>2</sub> Ph     | H                  | 476         |
| 4 3 2 | 2,4-DiCF <sub>3</sub> Ph | H                  | 494         |
| 4 3 3 | 2-MePh                   | Et                 | 564         |
| 4 3 4 | 3-NO <sub>2</sub> Ph     | Et                 | 504         |
| 4 3 5 | 2,4-DiCF <sub>3</sub> Ph | Et                 | 522         |
| 4 3 6 | 2-MePh                   | Allyl              | 576         |
| 4 3 7 | 3-NO <sub>2</sub> Ph     | Allyl              | 516         |
| 4 3 8 | 2,4-DiCF <sub>3</sub> Ph | Allyl              | 534         |
| 4 3 9 | 3-NO <sub>2</sub> Ph     | Tetrahydrofurfuryl | 560         |
| 4 4 0 | 2,4-DiCF <sub>3</sub> Ph | Tetrahydrofurfuryl | 578         |
| 4 4 1 | PhSCH <sub>2</sub>       | H                  | 456         |
| 4 4 2 | PhSCH <sub>2</sub>       | Et                 | 484         |
| 4 4 3 | PhSCH <sub>2</sub>       | Allyl              | 496         |
| 4 4 4 | PhSCH <sub>2</sub>       | Tetrahydrofurfuryl | 540         |

実施例 4 4 5 N-[2-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イルカルボニル]-2-エチル-ブタノイル]-4-ベンゾイル-L-フェニルアラニンの合成

実施例 4 4 9 記載の中間体樹脂 30 mg を DMF 中 30 分振とう後、ろ過した。20% ピペリジン DMF 溶液 300 μL でそれぞれ 3 分間、および 10 分間処理した。DMF、DCM で洗浄後、Diethylmalonic acid 36.5 mg、DIC 106 μL、HOAt 93 mg の NMP 600 μL 溶液中で一晩振とうした。DMF、DCM で洗浄後、4-(4-Hydroxyphenyl)piperazine 41 mg、HOAt 31 mg、DIC 35 μL の NMP 溶液 (600 μL) 中で一晩振とうした。DMF、DCM、メタノール、ジエチルエーテルで洗浄後、95% TFA 水溶液 300 μL 中で 1 時間振とうした。ろ過してろ液を減圧乾燥後、HPLC で分取、

凍結乾燥して目的化合物の白色固体 1. 7 mgを得た。

MS (ESI ポジティブ) : 572

[C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> : 571]

実施例 446 N-[1-(N, N-ジメチルアミノカルボニル) シクロプロパン-1-イルカルボニル]-4-(4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル)-L-フェニルアラニンの合成

実施例 85 の工程 1 で Fmoc-Phe(4-CN)-OH を用い、工程 3 で 1, 1-シクロプロパンジカルボン酸とジメチルアミンを用い、ニトリル基を持つ樹脂を合成した。得られた樹脂 200 mg にジチオ磷酸 0,0-ジエチルを 1 mg を加え、さらに THF / 水 = 4 / 1 液を 5 ml 加えて、77°C で 24 時間反応させた。反応溶液を除き樹脂を DCM、NMP、DCM でそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄した。得られた樹脂 30 mg に α-ブロモアセトフェノンを 500 μl, NMP 1 ml を加え、この溶液を 77°C で 24 時間振とうした。反応溶液を除き樹脂をジクロロメタン、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄した。得られた液を濃縮し、逆相 HPLC (SYMMETRY 19\*50mm 移動相水 : アセトニトリルそれぞれ 0. 1% TFA 入り) にて、精製し、2.0 mg の目的化合物を得た。

MS (ESI ポジティブ) : 464

[C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S : 463]

実施例 447 N-[1-(N, N-ジメチルアミノカルボニル) シクロプロパン-1-イルカルボニル]-4-(8H-インデノ[1, 2-d][1, 3]チアゾール-2-イル)-L-フェニルアラニンの合成

実施例 85 の工程 1 で Fmoc-Phe(4-CN)-OH を用い、工程 3 で 1, 1-シクロプロパンジカルボン酸とジメチルアミンを用い、ニトリル基を持つ樹脂を合成した。得られた樹脂 200 mg にジチオ磷酸 0,0-ジエチルを 1 mg を加え、さらに THF / 水 = 4 / 1 液を 5 ml 加えて、77°C で 24 時間反応させた。反応溶液を除

き樹脂をジクロロメタン、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。得られた樹脂30mgに2-ブロモ-1-インダノンを500μg, NMP1mlを加え、この溶液を77°Cで24時間振とうした。反応溶液を除き樹脂をジクロロメタン、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。得られた液を濃縮し、逆相HPLC (SYMMETRY 19\*50mm 移動相水：アセトニトリルそれぞれ0.1%TFA入り) にて、精製し、2.1mgの目的化合物を得た。

MS (ESIポジティブ) : 476

[C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S : 475]

#### 実施例448 N-(2-ジメチルアミノカルボニル-2-メチル-プロパノイル)-O-フェニル-L-チロシンの合成

200mLフラスコにN-Boc Tyrosine Methyl ester 4.19g、酢酸銅(I) 2.58g、フェニルボロン酸3.46g、DCM 135mL、モレキュラーシープ4A 3g、およびビリジン5.73mLを入れ、4日間室温にて攪拌後、さらにモレキュラーシープ4A 1g、フェニルボロン酸1.73g、酢酸銅(I) 1.29g、ビリジン2.86mLを添加し室温にて一晩攪拌した。反応液をセライトでろ過、濃縮後、中圧カラムで精製しN-Boc-O-Phenyl Tyrosine Methyl ester 2.77gの無色粘ちよう液体を得た。

上記化合物を、4M塩化水素の酢酸エチル溶液39mLに添加した。4時間室温にて攪拌後濃縮してO-Phenyl-Tyrosine Methyl ester hydrochloride 2.16gの白色固体を得た。

上記化合物29mg、WSC HCl 36mg、HOEt·H<sub>2</sub>O 16mg、Dimethylmalonic acid monodimethylamide 15mg、DCM 1mL、およびトリエチルアミン13μLを混合して一晩室温にて攪拌した。その反応液を1M塩酸水溶液、飽和重曹水、および水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮してTLCで精製した。白色固体19mgを得た。

上記化合物に T H F 1 m L、メタノール 1 m L、水酸化リチウム 1 水和物 2. 3 m g、および水 0. 5 m Lを加えて 3 時間室温にて攪拌後、減圧濃縮した。水に溶解し、D C Mで洗浄した。水層に酢酸エチルを加え、1 M 塩酸水溶液 5 5  $\mu$  Lを加えて攪拌後、分層した。有機層をブライン統いて硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮してアーモンド色固体の目的化合物 3. 5 m gを得た。

MS (E S I ポジティブ) : 3 9 9

[C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> : 3 9 8]

実施例 4 4 9 N-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジノカルボニルシクロプロパン-1-イルカルボニル]-4-ベンゾイル-L-フェニルアラニンの合成

Wangレジン 4 3 0 m gをDMF 中で 1. 5 時間浸潤させた。DMF をろ去した後、D I C 1 2 8  $\mu$  L、N-Fmoc-4-benzoylphenylalanine H2O 4 1 6 m g、D M A P 4 m gをDMF 3. 6 m Lに溶解した溶液中で 4 時間室温にて振とうさせた。DMF、D C Mで洗浄後、無水酢酸 3 0 9  $\mu$  L、ビリジン 2 6 4  $\mu$  LのDM F 3. 3 m Lの溶液中で 2 時間振とうした。DMF、D C M、メタノール、ジエチルエーテルで洗浄して減圧乾燥し中間体樹脂 5 3 0 m gを得た。

この中間体樹脂のうち 3 0 m gをDMF 中 3 0 分間振とう後、ろ過した。さらに 2 0 % ビペリジン DMF 溶液 3 0 0  $\mu$  Lで 3 分間および 1 0 分間、処理した。DMF、D C Mで洗浄後、1,1-Cyclopropanedicarboxylic acid 2 9 m g、D I C 1 0 6  $\mu$  L、HOAt 9 3 m gのNMP 6 0 0  $\mu$  L溶液を加え一晩振とうした。DMF、D C Mで洗浄後、4-(4-Hydroxyphenyl)piperazine 4 1 m g、HO At 3 1 m G、D I C 3 5  $\mu$  L、NMP 6 0 0  $\mu$  Lを加えて一晩振とうした。DMF、D C M、メタノール、ジエチルエーテルで洗浄して 9 5 % T F A水溶液 3 0 0  $\mu$  L 中で 1 時間振とうした。ろ過してろ液を減圧乾燥後、H P L Cで分取、凍結乾燥して目的化合物の白色固体 0. 0 4 m gを得た。

MS (E S I ポジティブ) : 5 4 2

[C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> : 541]

**実施例485 N-[2-エチル-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-ブタノイル]-4-ベンゾイル-L-フェニルアラニンの合成**

実施例449記載の中間体樹脂をDMF中30分振とう後、ろ過した。20% ピペリジンDMF溶液でそれぞれ3分間、および10分間処理した。DMF、DCMで洗浄後、Diethylmalonic acid、DIC、HOAtのNMP溶液中で一晩振とうした。DMF、DCMで洗浄後、ピロリジン、HOAt、DICのNMP溶液中で一晩振とうした。DMF、DCM、メタノール、ジエチルエーテルで洗浄後、95%TFA水溶液中で1時間振とうした。ろ過してろ液を減圧乾燥後、HPLCで分取、凍結乾燥して目的化合物の白色固体を得た。

MS (ESIポジティブ) : 465

[C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> : 464]

**実施例486 N-[2-エチル-2-(フェニルスルホニル)ブタノイル]-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシンの合成**

**工程1 2-エチル-2-(フェニルスルホニル)ブタン酸の合成**

Methyl phenylsulfonylacetate (0.64ml、4.0mmol) をDMF(5ml)に希釈し、アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (384mg、16mmol)、エチルプロマイド (1.19ml、16mmol) を加えた。室温で一晩攪拌後、氷冷下、水を加えて反応を停止した。これを酢酸エチル (10ml×3) で抽出し、合わせた有機層を乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン、ヘキサン/酢酸エチル、100/1) にて精製し合成中間体を得た。この中間体 (532mg、1.97mmol) をTHF (4ml) に溶解し、水 (70.9μl、3.84mmol)、tBuOK (1.77g、15.8mmol) を加えた。室温で4日間攪拌した後、さらに水 (35.5μl、1.97mmol)、tBuOK (1.55g、13.8mmol) を加えた。引き続き室温で9日間攪拌した後、DCM (10ml) に希釈した。これを水(10ml)で抽出し、水層をc HClでpH 2へ調整した後、DCM (

10ml×3)で抽出した。有機層を合わせ乾燥後、減圧濃縮し目的物を定量的に48mg取得した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ=1.10(6H, t, J=7.4Hz), 1.99-2.28(4H, m), 7.52-7.74(3H, m), 7.85-7.93(2H, m)

### 工程 2

実施例1で得られた樹脂30mgを2-エチル-2-(フェニルスルホニル)ブタノ酸、HOAt、DICが溶解したDMF溶液中で室温で20時間反応させた。反応溶液を除き、DMF、メタノール、ジクロロメタンでそれぞれ6回ずつ樹脂を洗浄した。樹脂は95%トリフルオロ酢酸水溶液で1時間処理し、樹脂をろ別しさらにアセトニトリルで洗浄した。洗液は併せて濃縮し、逆相HPLC [Intersil ODSカラム、展開溶媒：水、アセトニトリル (TFA 0.05%)] にて精製し目的化合物を得た。

MS (ESIポジティブ) : 578

[C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>S : 577]

実施例487 N-[2-エチル-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ブタノイル]-O-(2,6-ジクロロベンジル)-3,5-ジヨード-L-チロシンの合成

N-Boc-3,5-ジヨード-L-チロシンメチルエステル(50mg)を4N塩酸のジオキサン溶液(1ml)に溶解し、1時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残ったものをNMP(0.5ml)-DIEA(0.012ml)に溶解した。別途、Diethylmalonic acid(23mg)、DIC(0.066ml)、HOAt(58mg)のNMP溶液(0.5ml)を用意し、先のNMP-DIEAをこのNMP溶液に滴下した。2時間反応後、反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し減圧濃縮した。得られた白色固体をNMP(1ml)に溶解し、ピロリジン(0.0054ml)加え16時間攪拌した。水を少量加え、ジクロロメタン-イソプロパノール(2:1、30ml×3回)抽出し、乾

燥後、減圧濃縮した。得られた黄色油状物をメタノール（0. 25 ml）に溶解し、0. 1N LiOH水溶液を加え5時間攪拌した。水を少量加え、ジクロロメタン-イソプロパノール（2:1、30ml×3回）抽出し、乾燥後、減圧濃縮した。残ったものを逆相HPLC [Waters社Symmetry C18カラム(5μm; 19mmφ×50mm)、展開溶媒：水、アセトニトリル(TFA 0. 05%)]で精製し目的化合物を得た（0. 4mg）。

MS (ESIポジティブ) : 787

[C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> : 786]

(試験例) VCAM阻害活性 (VCAM-1/α4β1結合アッセイ)

インテグリンα4β1を発現していることが知られているヒトT細胞系細胞株Jurkat (ATCC TIB-152) のVCAM-1への結合を阻害する試験物質の能力を測定した。

96ウェルのマイクロタイタープレート (Nunc Maxisorp) に緩衝液A (0.1M NaHCO<sub>3</sub>、pH 9.6) で希釈した組換えヒトVCAM-1 (R&D systems) 溶液 (500ng/ml) を100μl/ウェル加え、4°Cで一晩インキュベートした。結合していないVCAM-1はPBSで1回洗浄することにより除いた。洗浄後、ブロックエース(大日本製薬)をPBSで4倍に希釈した緩衝液(緩衝液B)を150μl/ウェル加え、室温で1時間インキュベートした。緩衝液Bの除去後に、PBSで1回洗浄を実施した。

Jurkat細胞をダルベッコ変形イーグル培地 (SIGMA、以下DMEMと呼ぶ) で2回洗浄し、10μg/mlのCalcein-AM (和光純薬) を含むDMEM中で37°C、30分間、暗所にてインキュベートすることにより蛍光標識した後、結合緩衝液 (20mM HEPES、0.1% BSAを含むDMEM) に再懸濁した。

プレートに結合緩衝液で希釈した種々の濃度の試験物質を50μl加え、直ちに蛍光標識したJurkat細胞 (4×10<sup>6</sup>細胞/ml) を50μl加え (最終容量100μl/ウェル) 、室温で30分間インキュベートした。プレート振盪機 (IKA MTS-4) 上で800rpm、30秒間振盪し、直ちに溶液を除去することにより、結合していない細胞

を除いた。蛍光プレートリーダー (Wallac 1420 ARVOマルチラベルカウンター) を用いてウェルに残った結合細胞の蛍光量を定量した (フィルター 励起波長 : 485nm、発光波長 : 535nm)。ここで得られた蛍光強度はVCAM-1に結合してプレート上に残ったJurkat細胞の数に比例する。試験物質を含まないウェルの蛍光強度を100%とした時の種々の濃度における各試験物質の結合率を求め、50%結合阻害をもたらす濃度IC50を計算した。

得られた試験結果を表3に示す。活性はIC50値が0.02  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 以下をA, 0.02  $\mu\text{mol}/\text{L}$ より大きく0.1  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 以下をB, 0.1  $\mu\text{mol}/\text{L}$ より大きく2  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 以下をC, 2  $\mu\text{mol}/\text{L}$ より大きく10  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 以下の場合をDと表す。

#### (試験例) VCAM阻害活性 (VCAM-1/ $\alpha 4\beta 7$ 結合アッセイ)

インテグリン $\alpha 4\beta 7$ を発現していることが知られているヒトB細胞リンパ腫細胞株RPMI-8866のVCAM-1への結合を阻害する試験物質の能力を測定した。

96ウェルのマイクロタイタープレート (Nunc Maxisorp) に緩衝液A (0.1M NaHCO<sub>3</sub>、pH 9.6) で希釈した組換えヒトVCAM-1 (R&D systems) 溶液 (500ng/ml) を100  $\mu\text{l}$ /ウェル加え、4°Cで一晩インキュベートした。結合していないVCAM-1はPBSで1回洗浄することにより除いた。洗浄後、ブロックエース(大日本製薬)をPBSで4倍に希釈した緩衝液(緩衝液B)を150  $\mu\text{l}$ /ウェル加え、室温で1時間インキュベートした。緩衝液Bの除去後に、PBSで1回洗浄を実施した。

RPMI-8866細胞を10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ のCalcein-AM(和光純薬)を含むダルベッコ変形イーグル培地 (SIGMA、以下DMEMと呼ぶ) 中で37°C、30分間インキュベートすることにより蛍光標識した後、4mMのMnCl<sub>2</sub>を含む結合緩衝液 (20mM HEPES、0.1% BSAを含むDMEM) に再懸濁した。

プレートに結合緩衝液で希釈した種々の濃度の試験物質を50  $\mu\text{l}$ 加え、直ちに蛍光標識したRPMI-8866細胞 ( $4 \times 10^6$  細胞/ml) を50  $\mu\text{l}$ 加え (最終容量100  $\mu\text{l}$ )

／ウェル）、室温で30分間インキュベートした。プレート振盪機（IKA MTS-4）上で800rpm、30秒間振盪し、直ちに溶液を除去することにより、結合していない細胞を除いた。蛍光プレートリーダー（Wallac 1420 ARVOマルチラベルカウンター）を用いてウェルに残った結合細胞の蛍光量を定量した（フィルター 励起波長：485nm、発光波長：535nm）。ここで得られた蛍光強度はVCAM-1に結合してプレート上に残ったRPMI-8866細胞の数に比例する。試験物質を含まないウェルの蛍光強度を100%とした時の種々の濃度における各試験物質の結合率を求め、50%結合阻害をもたらす濃度IC50を計算した。

得られた試験結果を表3に示す。活性はIC50値が0.02μmol/L以下をA、0.02μmol/Lより大きく0.1μmol/L以下をB、0.1μmol/Lより大きく2μmol/L以下をC、2μmol/Lより大きく10μmol/L以下の場合をDと表す。

表3

## VCAM阻害活性の測定結果

(IC50値、μmol/L): 10≥D&gt;2.0≥C&gt;0.1≥B&gt;0.02≥A

| 実施例 | $\alpha 4\beta 7$ | $\alpha 4\beta 1$ |
|-----|-------------------|-------------------|
| 2   | B                 | C                 |
| 3   | A                 | C                 |
| 5   | C                 | C                 |
| 6   | C                 | D                 |
| 7   | C                 | C                 |
| 8   | C                 | C                 |
| 9   | C                 | C                 |
| 17  | C                 | C                 |
| 21  | C                 | D                 |

|    |   |   |
|----|---|---|
| 23 | C | D |
| 29 | C | C |
| 32 | B | C |
| 33 | B | C |
| 34 | B | C |
| 35 | A | B |
| 36 | B | C |
| 37 | B | D |
| 38 | C | C |
| 39 | B | C |
| 40 | B | C |
| 41 | B | C |
| 42 | B | C |
| 43 | A | C |
| 44 | A | C |
| 45 | B | C |
| 46 | A | C |
| 47 | A | C |
| 48 | B | C |
| 49 | B | C |
| 50 | B | C |
| 51 | B | C |
| 52 | A | B |
| 53 | A | C |
| 54 | A | B |

|    |   |   |
|----|---|---|
| 55 | A | B |
| 56 | A | C |
| 57 | B | C |
| 58 | C | C |
| 59 | B | C |
| 60 | C | C |
| 61 | B | C |
| 62 | B | C |
| 63 | B | C |
| 64 | B | C |
| 65 | A | C |
| 66 | B | C |
| 67 | B | C |
| 68 | A | B |
| 69 | A | C |
| 70 | A | B |
| 71 | A | B |
| 72 | A | B |
| 73 | A | B |
| 74 | A | C |
| 75 | A | C |
| 76 | A | C |
| 77 | A | C |
| 78 | A | C |
| 79 | A | C |

|     |   |   |
|-----|---|---|
| 80  | A | C |
| 81  | A | C |
| 82  | A | B |
| 83  | A | B |
| 84  | A | C |
| 85  | A | C |
| 86  | B | C |
| 87  | B | C |
| 88  | C | C |
| 89  | C | C |
| 90  | B | C |
| 91  | A | A |
| 92  | A | B |
| 93  | A | C |
| 94  | A | B |
| 95  | A | B |
| 96  | A | B |
| 97  | A | B |
| 98  | A | B |
| 99  | B | B |
| 100 | B | C |
| 101 | B | C |
| 102 | A | C |
| 103 | B | C |
| 104 | B | C |

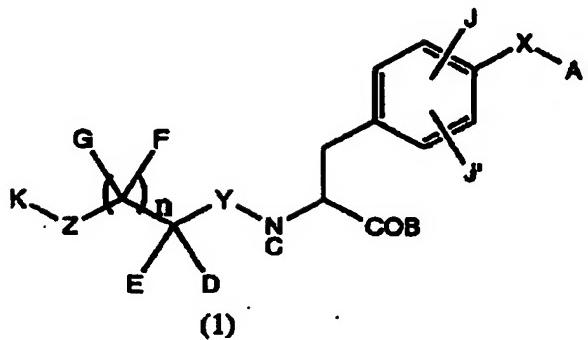
|     |   |   |
|-----|---|---|
| 105 | B | C |
| 463 | C | C |
| 464 | B | C |
| 465 | A | C |
| 466 | A | B |
| 467 | A | C |
| 468 | A | C |
| 472 | C | D |
| 477 | A | B |
| 478 | A | B |
| 479 | A | B |
| 480 | A | B |
| 481 | A | B |
| 482 | A | C |
| 483 | A | B |
| 484 | A | B |

上記から明らかのごとく新規フェニルアラニン誘導体は優れた $\alpha$ 4インテグリソング阻害活性を示した。

本発明の新規フェニルアラニン誘導体は優れた $\alpha$ 4インテグリソング阻害活性を示した。従って本発明の新規フェニルアラニン誘導体は $\alpha$ 4インテグリソング依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移、移植拒絶いずれかの治療剤または予防剤を提供するものである。

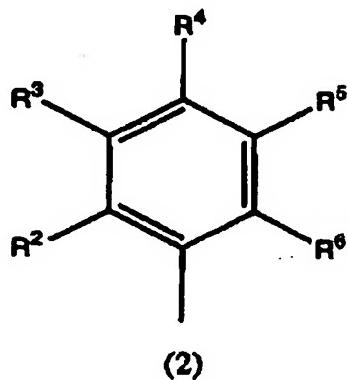
## 請求の範囲

1. 下記一般式（1）で示されるフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。



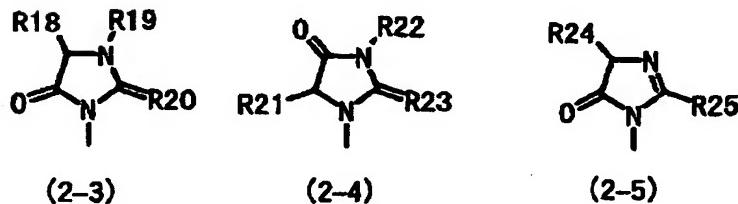
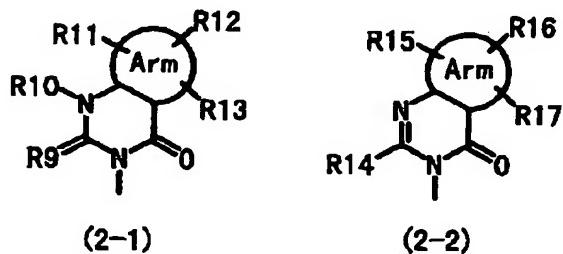
[式中、Xは、原子間結合、-O-、-O-SO<sub>2</sub>-、-NR1-、-NR1-C(=O)-、-NR1-SO<sub>2</sub>-、-NR1-C(=O)-NH-、-NR1-C(=S)-NH-、-C(=O)-のいずれかを表し、  
ここで、R1は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかを表し、  
Yは-C(=O)-、-S(=O)-、-SO<sub>2</sub>-のいずれかを表し、  
Zは-C(=O)-、-S(=O)-、-SO<sub>2</sub>-のいずれかを表し、  
Aは下記一般式（2）で表される基、下記一般式（2-1）～（2-5）で表される基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、一般式（2）で表される基で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルキル基のいずれかを表す。]

ル基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルケニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキニル基のいずれかを表し、



（式中R2、R3、R4、R5、R6はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキル（環中にヘテロ原子を含んでも良い）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハログノ低級アルキル基、ハログノ低級アルコキシ基、ハログノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバ

モイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表す。



(式中Ar<sub>m</sub>はベンゼン環、または酸素原子、硫黄原子または窒素原子より選ばれるヘテロ原子を1、2、3または4個含んだ芳香環である。

また、式中R9は、酸素原子、置換又は無置換のイミノ基、または硫黄原子であり、式中、R10、R11、R12、R13はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキ

ル（環中にヘテロ原子を含んでも良い）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表す。

R14、R15、R16、R17はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキル（環中にヘテロ原子を含んでも良い）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表す。

R20は酸素原子、置換又は無置換のイミノ基、または硫黄原子であり、R18とR19はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い

)、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルケニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキニル基、ハログノ低級アルキル基、ハログノ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基のいずれかを表し、また、R18とR19は結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよく、また、この環の置換基としては、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルカノイル基、アロイル基、ハログノ低級アルカノイル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表す。

R23は、酸素原子、置換又は無置換のイミノ基、または硫黄原子であり、R21、R22はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基

(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキル(環中にヘテロ原子を含んでも良い)オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表す。

R24、R25はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキル(環中にヘテロ原子を含んでも良い)オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級

アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表す。)

Bはヒドロキシル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシルアミノ基のいずれかを表し、

Cは水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかを表し、

D及びEはそれぞれ同じでも異なってもよく、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、メルカブト低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基のいずれかを表し、また、D及びEは結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよく、

F及びGはそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を

（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルケニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基のいずれかを表し、また、F及びGは結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよく、nは0～2の整数を表し、

KはOR7、NR7R8、NHNRR8、NR7NHR8、SR7、R7のいずれかを表し、ここで、R7とR8はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルケニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基のいずれかを表し、また、R7とR8は結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよく、また、この環の置換基としては、水素原子、ハロゲン原子

、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルカノイル基、アロイル基、ハロゲン低級アルカノイル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表し、

J及びJ'はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基のいずれかを表す。】

## 2. 式中、

Xが原子間結合、-0-、-0-SO<sub>2</sub>-、-NR<sub>1</sub>-、-NR<sub>1</sub>-C(=O)-、-NR<sub>1</sub>-SO<sub>2</sub>-、-C(=O)-のいずれかで表される基、

Yが-C(=O)-で表される基、

Zが-C(=O)-、-SO<sub>2</sub>-のいずれかで表される基、

Aが一般式（2）で表される基、一般式（2-1）～（2-5）で表される基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、一般式（2）で表される基で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかで表される基

、

Bがヒドロキシル基、低級アルコキシ基のいずれかで表される基、

Cが水素原子、低級アルキル基のいずれかで表される基、

D及びEがそれぞれ同じでも異なってもよく、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキニル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、メルカブト低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基のいずれかを表し、また、D及びEが結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよく、nが0の整数である請求項1記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

### 3. 式中、

Xが原子間結合、-O-、-O-SO<sub>2</sub>-、-NR1-、-NR1-C(=O)-、-NR1-SO<sub>2</sub>-、-C(=O)-のいずれかで表される基、

Yが-C(=O)-で表される基、

Zが-C(=O)-で表される基、

Aが一般式(2)で表される基、一般式(2-1)～(2-5)で表される基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、一般式(2)で表される基で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかで表される基

Bがヒドロキシリル基、

Cが水素原子、  
D及びEがそれぞれ同じでも異なってもよく、低級アルキル基を表し、また、D及びEが結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよく、J及びJ'はそれぞれ水素原子、nが0の整数である請求項1記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

4. 式中、

Aが一般式(2)で表される基、一般式(2-1)～(2-5)で表される基、一般式(2)で表される基で置換された低級アルキル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)、ヘテロアリール基のいずれかで表される基である請求項3記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

5. 式中、

KがNR7R8、: NHNR7R8のいずれかで表される基、  
R7とR8がそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかで表される基、また、R7とR8が結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよい基、また、この環の置換基としては、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルカノイル基、アロイル基、ハロゲノ低級アルカノイル

基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシリル基、低級アルコキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表す、請求項3又は4記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

#### 6. 式中

Xが-O-で表される基、

Yが-C(=O)-で表される基、

Zが-C(=O)-で表される基、

Aが一般式(2)で表される基で置換された低級アルキル基で表される基、

R2、R3、R4、R5、R6がそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子で表される基、

Bがヒドロキシリル基で表される基、

Cが水素原子で表される基、

D及びEがそれぞれ同じでも異なってもよく、低級アルキル基で表される基、また、D及びEが結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよい基、

nが0の整数、

KがNR7R8、NHNR7R8のいずれかで表される基、

R7とR8がそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかで表される基、また、R7とR8が結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含

んでいてもよい基、また、この環の置換基としては、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルカノイル基、アロイル基、ハロゲノ低級アルカノイル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシリル基、低級アルコキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表し、

J 及び J' が水素原子で表される基

である請求項 1 記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

7. K が NR7R8 で表される基である請求項 6 記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

8. R7 と R8 が結合して環を形成する請求項 7 記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

9. 式中

X が -NR1-C(=O)- で表される基、

Y が -C(=O)- で表される基、

Z が -C(=O)- で表される基、

A が一般式 (2) で表される基（式中、 R2、 R3、 R4、 R5、 R6 がそれぞれ同じでも異なるってもよく、水素原子、ハロゲン原子で表される基）、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、ヘテロアリール基のいずれかで表される基、

B がヒドロキシリル基で表される基、

Cが水素原子で表される基、

D及びEがそれぞれ同じでも異なってもよく、低級アルキル基で表される基、また、D及びEが結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよい基、

nが0の整数、

KがNR7R8、NHNR7R8のいずれかで表される基、

R7とR8がそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかで表される基、また、R7とR8が結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよい基、また、この環の置換基としては、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルカノイル基、アロイル基、ハロゲノ低級アルカノイル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表し、

J及びJ'が水素原子で表される基

である請求項1記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

10. KがNR7R8で表される基である請求項9記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

11. R7とR8が結合して環を形成する請求項10記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

12. 式中

Xが原子間結合、

Yが-C(=O)-で表される基、

Zが-C(=O)-で表される基、

Aが環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、ヘテロアリール基のいずれかで表される基

Bがヒドロキシル基で表される基、

Cが水素原子で表される基、

D及びEがそれぞれ同じでも異なってもよく、低級アルキル基で表される基、また、D及びEが結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよい基、

nが0の整数、

KがNR7R8で表される基、

R7とR8がそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかで表される基、また、R7とR8が結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよい基、また、この環の置換基としては、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状ア

ルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルカノイル基、アロイル基、ハロゲノ低級アルカノイル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシリ基、低級アルコキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表し、

J 及び J' が水素原子で表される基

である請求項 1 記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

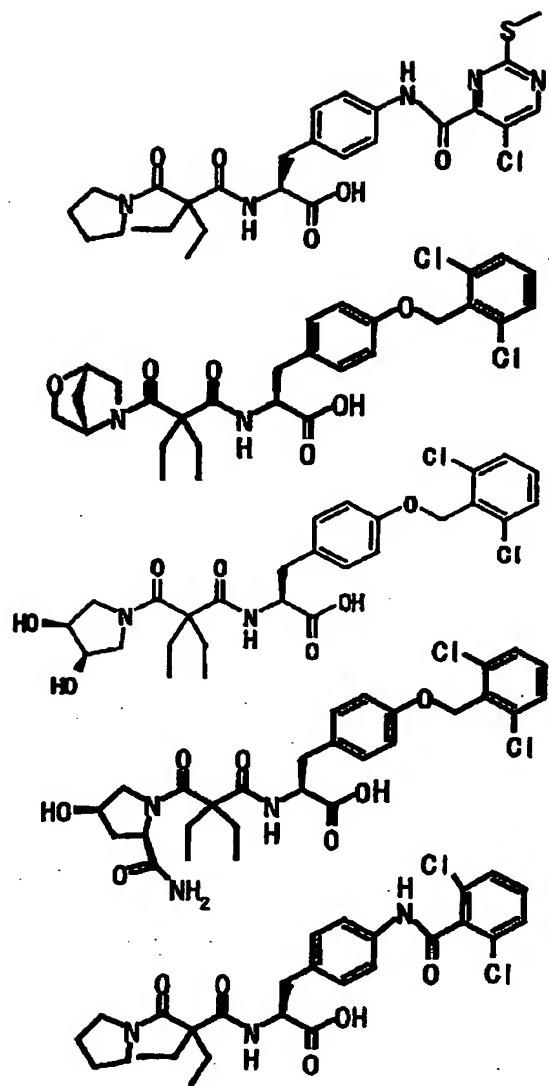
13. 式中

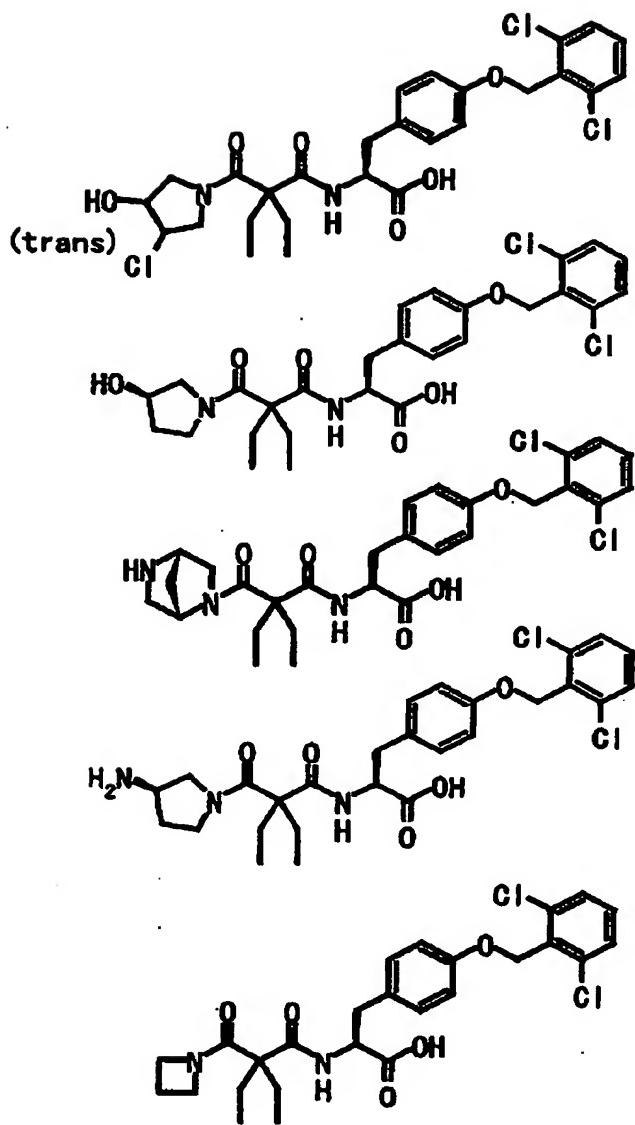
A が式 (2-1) ~ (2-5) のいずれかで表される請求項 1 記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

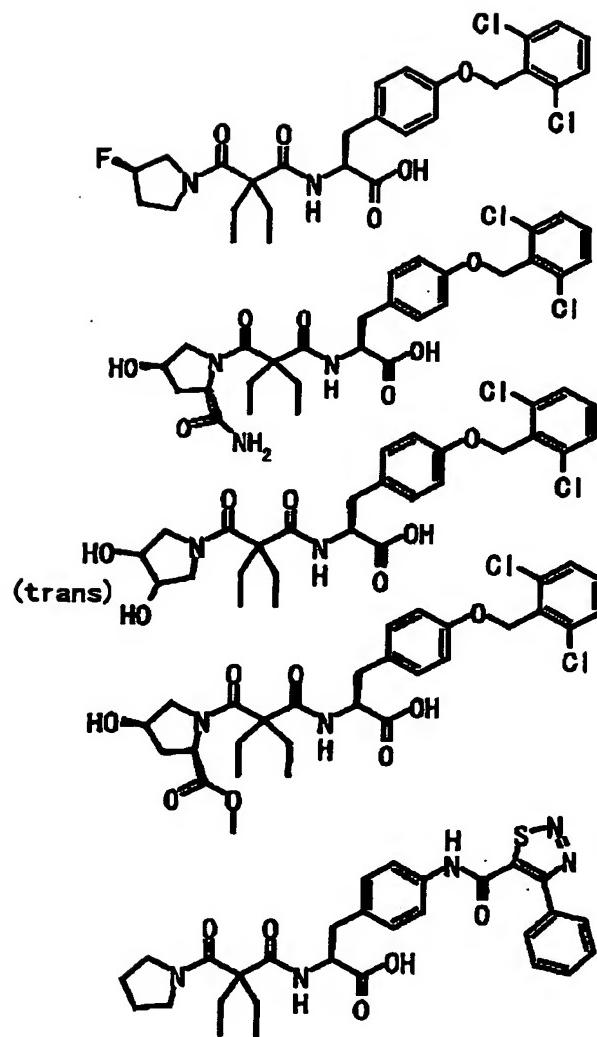
14. 式中

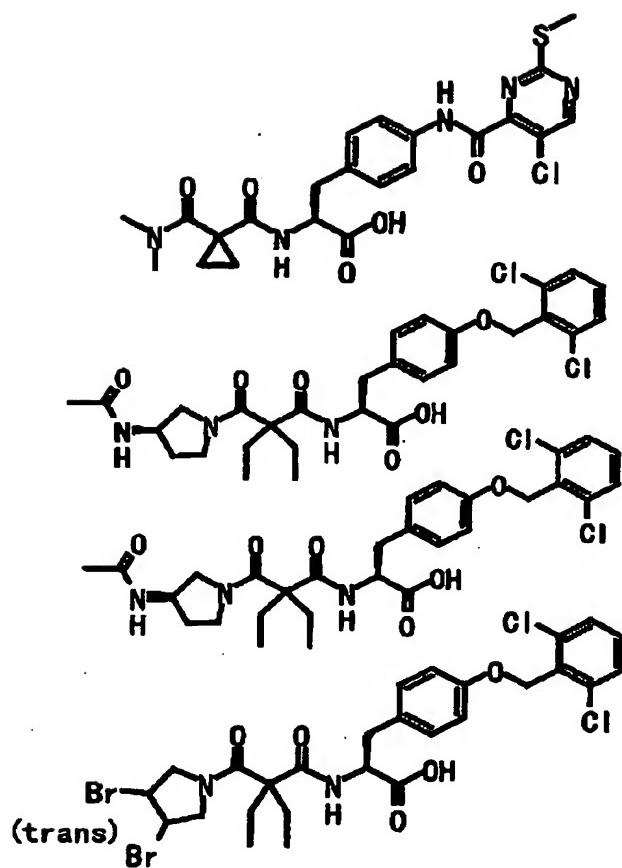
A が式 (2-1) で表される請求項 13 記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

15. 請求項 1 記載の化合物のうち、以下に示されるいずれかの化合物またはその医薬的に許容しうる塩。



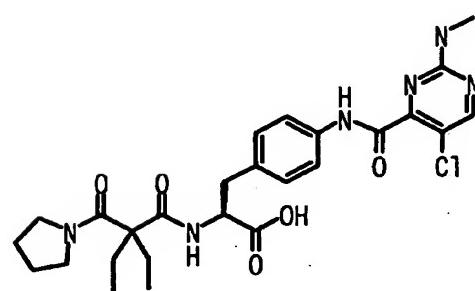
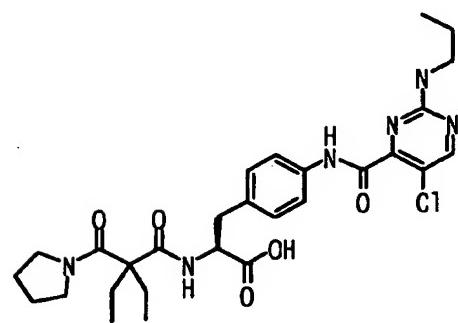
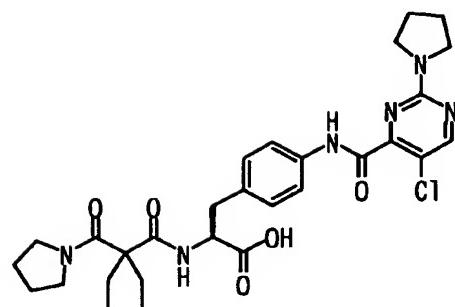
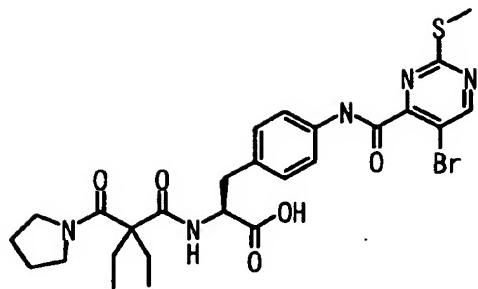




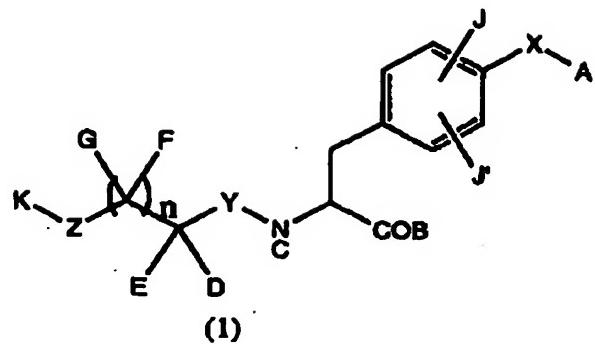


16. 下記式で示されるフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容される塩

。



17. 下記一般式（1）で示されるフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。



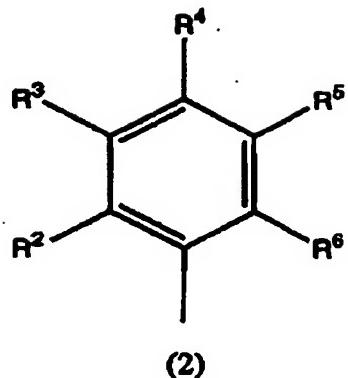
[式中、Xは、原子間結合、-O-、-O-SO<sub>2</sub>-、-NR<sub>1</sub>-、-NR<sub>1</sub>-C(=O)-、-NR<sub>1</sub>-SO<sub>2</sub>-、-NR<sub>1</sub>-C(=O)-NH-、-NR<sub>1</sub>-C(=S)-NH-のいずれかを表し、

ここで、R<sub>1</sub>は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかを表し、

Yは-C(=O)-、-S(=O)-、-SO<sub>2</sub>-のいずれかを表し、

Zは-C(=O)-、-S(=O)-、-SO<sub>2</sub>-のいずれかを表し、

Aは下記一般式（2）で表される基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、一般式（2）で表される基で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキニル基のいずれかを表し、



(式中R2、R3、R4、R5、R6はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキル（環中にヘテロ原子を含んでも良い）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表す。）  
Bはヒドロキシル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシルアミノ基のいずれかを表し、

Cは水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかを表し、

D及びEはそれぞれ同じでも異なってもよく、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルケニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基のいずれかを表し、また、D及びEは結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよく、

F及びGはそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルケニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、ヘテロアリール基で置換され

た低級アルキニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基のいずれかを表し、また、F及びGは結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよく、nは0~2の整数を表し、

KはOR<sub>7</sub>、NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、NHNHR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、NR<sub>7</sub>NHR<sub>8</sub>、SR<sub>7</sub>、R<sub>7</sub>のいずれかを表し、ここで、R<sub>7</sub>とR<sub>8</sub>はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルケニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基のいずれかを表し、また、R<sub>7</sub>とR<sub>8</sub>は結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよく、また、この環の置換基としては、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルカノイル基、アロイル基、ハロゲノ低級アルカノイル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基

、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表し、

J及びJ'はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基のいずれかを表す。】

18. 式中、

Xが原子間結合、-0-、-O-SO<sub>2</sub>-、-NR<sub>1</sub>-、-NR<sub>1</sub>-C(=O)-、-NR<sub>1</sub>-SO<sub>2</sub>-のいずれかで表される基、

Yが-C(=O)-で表される基、

Zが-C(=O)-、-SO<sub>2</sub>-のいずれかで表される基、

Aが一般式(2)で表される基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキル基、一般式(2)で表される基で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかで表される基、

Bがヒドロキシル基、低級アルコキシ基のいずれかで表される基、

Cが水素原子、低級アルキル基のいずれかで表される基、

D及びEがそれぞれ同じでも異なってもよく、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基のいずれかを表し、また、D及びEが結合

して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよく、nが0の整数である請求項17記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

19. 式中、

Xが-O-で表される基、

Yが-C(=O)-で表される基、

Zが-C(=O)-で表される基、

Aが一般式(2)で表される基で置換された低級アルキル基で表される基、

R2、R3、R4、R5、R6がそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子で表される基、

Bがヒドロキシル基で表される基、

Cが水素原子で表される基、

D及びEがそれぞれ同じでも異なってもよく、低級アルキル基で表される基、また、D及びEが結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよい基、

nが0の整数、

KがNR7R8、NHN R7R8のいずれかで表される基、

R7とR8がそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかで表される基、また、R7とR8が結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよい基、また、この環の置換基としては、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状ア

ルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルカノイル基、アロイル基、ハロゲノ低級アルカノイル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表し、

J 及び J' が水素原子で表される基

である請求項 1 7 記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

20. 請求項 1 7 記載の化合物のうち、以下に示されるいずれかの化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

N - [2 - (N, N-ジメチルアミノカルボニル) - 2 - メチループロパノイル] - O - (2, 6-ジクロロベンジル) - L - チロシン；

N - [2 - (N, N-ジエチルアミノカルボニル) - 2 - メチループロパノイル] - O - (2, 6-ジクロロベンジル) - L - チロシン；

N - [2 - (N, N-ジメチルアミノカルボニル) - 2 - エチループタノイル] - O - (2, 6-ジクロロベンジル) - L - チロシン；

N - [2 - (N, N-ジエチルアミノカルボニル) - 2 - メチループタノイル] - O - (2, 6-ジクロロベンジル) - L - チロシン；

N - [1 - (N, N-ジメチルアミノカルボニル) シクロプロパン-1-イルカルボニル] - O - (2, 6-ジクロロベンジル) - L - チロシン；

N - [1 - (N, N-ジエチルアミノカルボニル) シクロプロパン-1-イルカルボニル] - O - (2, 6-ジクロロベンジル) - L - チロシン；

N-[2-(ビペリジン-1-イルカルボニル)-2-メチループロパノイル]-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；  
N-[2-(ビペリジン-1-イルカルボニル)-2-エチループタノイル]-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；  
N-[1-(ビペリジン-1-イルカルボニル)シクロプロパン-1-イルカルボニル]-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；  
N-[2-(N-メチル-N-フェニルアミノカルボニル)-2-メチループロパノイル]-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；  
N-[2-(N-メチル-N-フェニルアミノカルボニル)-2-エチループタノイル]-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；  
N-[1-(N-メチル-N-フェニルアミノカルボニル)シクロプロパン-1-イルカルボニル]-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；  
N-[2-(4-ヒドロキシフェニルアミノカルボニル)-2-メチループロパノイル]-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；  
N-[2-(4-ヒドロキシフェニルアミノカルボニル)-2-エチループタノイル]-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；  
N-[1-(4-ヒドロキシフェニルアミノカルボニル)シクロプロパン-1-イルカルボニル]-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；  
N-{2-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ビペラジン-1-イルカルボニル]-2-メチループロパノイル}-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；  
N-{2-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ビペラジン-1-イルカルボニル]-2-エチループタノイル}-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシン；  
N-{1-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ビペラジン-1-イルカルボニル]}

-2-エチル-ブタノイル} -O- (2, 6-ジクロロベンジル) -L-チロシン；

21. 請求項1～20のいずれか1項記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

22. 請求項1～20のいずれか1項記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする $\alpha$ 4インテグリン阻害剤。

23. 請求項1～20のいずれか1項記載のフェニルアラニン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする $\alpha$ 4インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患の治療剤または予防剤。

24. 請求項1～20のいずれか1項記載のフェニルアラニン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするリウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移、移植拒絶いずれかの治療剤または予防剤。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP00/08152

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 Int.Cl<sup>7</sup> C07C233/47, C07C233/63, C07C233/81, C07C275/42, C07C311/08,  
 C07C311/21, C07C335/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C233/47, C07C233/63, C07C233/81, C07C275/42, C07C311/08,  
 C07C311/21, C07C335/22

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
 CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages           | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X         | WO, 99/10313, A1 (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG),<br>04 March, 1999 (04.03.99)<br>& EP, 1005446, A1 | 1-24                  |
| EX        | WO, 01/12183, A1 (Merck & Co., Inc.),<br>22 February, 2001 (22.02.01) (Family: none)         | 1-24                  |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

|   |     |  |
|---|-----|--|
| * Special categories of cited documents:  | "T" | later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  | "X" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone   |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date  | "Y" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" | document member of the same patent family  |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  |     |  |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  |     |  |

|  |   |
|--|---|
| Date of the actual completion of the international search<br>23 April, 2001 (23.04.01) | Date of mailing of the international search report<br>01 May, 2001 (01.05.01) |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japanese Patent Office                         | Authorized officer  |
| Facsimile No.  | Telephone No.   |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/JP00/08152****Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (IPC)**

C07D295/18, C07D207/12, C07D211/62, C07D207/14, C07D207/16, C07D211/42, C07D211/46,  
C07D207/08, C07D487/08, C07D207/09, C07D265/30, C07D309/08, C07D211/22, C07D223/06,  
C07D207/20, C07D491/08, C07D495/08, C07D217/06, C07D471/08, C07D405/06, C07D239/38,  
C07D285/06, C07D239/42, A61K31/198, A61K31/40, A61K31/495, A61K31/5375, A61K31/54,  
A61K31/445, A61K31/55, A61K31/407, A61K31/4025, A61K31/0015, A61K31/472, A61K31/437  
5,  
A61K31/351, A61K31/403, A61P43/00, A61P29/00, A61P19/02, A61P1/04, A61P11/06, A61P17  
/06,  
A61P37/08, A61P3/10, A61P9/00, A61P9/10, A61P35/00, A61P35/04, A61P37/06

**Continuation of B. FIELDS SEARCHED**  
Minimum documentation searched (IPC)

C07D295/18, C07D207/12, C07D211/62, C07D207/14, C07D207/16, C07D211/42, C07D211/46,  
C07D207/08, C07D487/08, C07D207/09, C07D265/30, C07D309/08, C07D211/22, C07D223/06,  
C07D207/20, C07D491/08, C07D495/08, C07D217/06, C07D471/08, C07D405/06, C07D239/38,  
C07D285/06, C07D239/42, A61K31/198, A61K31/40, A61K31/495, A61K31/5375, A61K31/54,  
A61K31/445, A61K31/55, A61K31/407, A61K31/4025, A61K31/0015, A61K31/472, A61K31/437  
5,  
A61K31/351, A61K31/403, A61P43/00, A61P29/00, A61P19/02, A61P1/04, A61P11/06, A61P17  
/06,  
A61P37/08, A61P3/10, A61P9/00, A61P9/10, A61P35/00, A61P35/04, A61P37/06

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/08152

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl. 7 C07C233/47, C07C233/63, C07C233/81, C07C275/42, C07C311/08, C07C311/21, C07C335/22,

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl. 7 C07C233/47, C07C233/63, C07C233/81, C07C275/42, C07C311/08, C07C311/21, C07C335/22,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| X               | WO, 99/10313, A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG)<br>4. 3月. 1999 (04. 03. 99) & EP, 1005446, A1 | 1 ~ 24           |
| EX              | WO, 01/12183, A1 (Merck & Co., Inc.)<br>22. 2月. 2001 (22. 02. 01) (ファミリーなし)              | 1 ~ 24           |

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願。

の日の後に公表された文献  
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23. 04. 01

国際調査報告の発送日

01.05.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

本堂 裕司

印

4H

9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

**A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き**

C07D295/18, C07D207/12, C07D211/62, C07D207/14, C07D207/16, C07D211/42, C07D211/46, C07D207/08, C07D487/08, C07D207/09, C07D265/30, C07D309/08, C07D211/22, C07D223/06, C07D207/20, C07D491/08, C07D495/08, C07D217/06, C07D471/08, C07D405/06, C07D239/38, C07D285/06, C07D239/42, A61K31/198, A61K31/40, A61K31/495, A61K31/5375, A61K31/54, A61K31/445, A61K31/55, A61K31/407, A61K31/4025, A61K31/0015, A61K31/472, A61K31/4375, A61K31/351, A61K31/403, A61P43/00, A61P29/00, A61P19/02, A61P1/04, A61P11/06, A61P17/06, A61P37/08, A61P3/10, A61P9/00, A61P9/10, A61P35/00, A61P35/04, A61P37/06

**B. 調査を行った分野****調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き**

C07D295/18, C07D207/12, C07D211/62, C07D207/14, C07D207/16, C07D211/42, C07D211/46, C07D207/08, C07D487/08, C07D207/09, C07D265/30, C07D309/08, C07D211/22, C07D223/06, C07D207/20, C07D491/08, C07D495/08, C07D217/06, C07D471/08, C07D405/06, C07D239/38, C07D285/06, C07D239/42, A61K31/198, A61K31/40, A61K31/495, A61K31/5375, A61K31/54, A61K31/445, A61K31/55, A61K31/407, A61K31/4025, A61K31/0015, A61K31/472, A61K31/4375, A61K31/351, A61K31/403, A61P43/00, A61P29/00, A61P19/02, A61P1/04, A61P11/06, A61P17/06, A61P37/08, A61P3/10, A61P9/00, A61P9/10, A61P35/00, A61P35/04, A61P37/06

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**